

LES CONDITIONS DE FORMATION DES CALCULS BILIAIRES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 24 Juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HAAS (Jean-Marie-Auguste)

né le 6 Janvier 1912, à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur. Président.	}	Juges.
		RICHON, Professeur		
		ABEL, Agrégé		
		GUILLEMIN, Agrégé		

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES CONDITIONS DE FORMATION DES CALCULS BILIAIRES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 24 Juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HAAS (Jean-Marie-Auguste)

né le 6 Janvier 1912, à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

Examineurs de la Thèse :

{	MM. de LAVERGNE, Professeur. Président.	{	
	RICHON, Professeur		Juges.
	ABEL, Agrégé		
	GUILLEMIN, Agrégé		

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1935

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *; WEISS, O *, I *;
BOUIN, O *, I *; ANCEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *;
P. PARISOT, O *, I *; DUFOUR, *, I *; G. THIRY, *, I *.

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I *
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I *
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH, *, I *
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHNSHOLZ, O *, I *
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I *
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I *
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I *
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I *
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A *, I *
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I *
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I *
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I *
	M. WATRIN, *, I *

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. M. PERRIN, *, I *, professeur
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, agrégé libre
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I *, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. l.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A *	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A *
FLORENTIN.	MELNOTTE, O *	ABEL, *, A *
BODART.	MUTEL, *, I *	DROUET, A *
CHALNOT.	VERMELIN, *, A *	SIMONIN, A *
WOLFF.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, *, I *; S. RÉMY, I *; BUSQUET, I *;
M. FAIRISSE, I *; BINET, *, I *; BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *.

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A la Mémoire de mon Grand-Père

LE DOCTEUR A. HAAS

(1844-1919)

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR DE LAVERGNE

Professeur de Bactériologie
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR RICHON

Professeur de Clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Chargé du Cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMIN

Chargé du Cours de Pathologie externe

AVANT-PROPOS

A l'heure où nous arrivons au terme de nos études médicales, il nous est particulièrement agréable de placer en tête de notre thèse ces quelques lignes, où tous ceux qui nous ont aidé, soutenu et formé, trouveront l'expression de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur DE LAVERGNE nous a confié le sujet de ce travail, il nous a ouvert son laboratoire, communiqué ses travaux et guidé de ses conseils. Nous avons, au cours des années précédentes, apprécié maintes fois les leçons de ce maître éminent, leçons de bactériologie et leçons cliniques, dont nous avons profité comme externe à son service des maladies contagieuses. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre admiration et de notre immense gratitude.

A M. le Professeur RICHON, nous devons une grande part de notre formation médicale. De plus, il sera toujours pour nous l'exemple vivant de la conscience professionnelle et du parfait dévouement aux malades. Nous le remercions de l'intérêt affectueux qu'il nous a toujours témoigné, et le prions d'agréer l'assurance de notre respectueux attachement.

Notre reconnaissance va à M. le Professeur Agrégé ABEL, pour l'enseignement théorique si clair et précis et l'ensei-

gnement clinique simple et complet à la fois, que nous avons reçus de lui à la Faculté et à l'Hôpital, ainsi que pour la grande bienveillance qu'il nous a manifestée.

Nous prions également M. le Professeur Agrégé GUILLEMIN d'agréer nos très vifs remerciements pour la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée et les conseils qu'il nous a donnés en diverses circonstances.

Enfin, nous adressons notre souvenir respectueusement reconnaissant à tous nos Professeurs de la Faculté, à tous nos Maîtres d'externat : M. le Doyen SPILLMANN, MM. les Professeurs ANDRÉ, FROELICH, JEANDELIZE, MICHEL ; M. le Professeur Agrégé SIMONIN.

Que le Docteur KISSEL trouve ici, lui aussi, mes remerciements amicaux. Ses conseils nous ont été d'une aide précieuse au cours de ce travail.

M. STANKOFF, dont la complaisance est inépuisable, a bien voulu se charger des mesures de pH nécessitées par nos expériences, nous l'en remercions bien cordialement.

Nous nous en voudrions de ne pas associer à nos Maîtres de la Faculté ceux de l'Ecole Saint-Sigisbert, au dévouement et à la science desquels nous devons notre première formation. Qu'ils soient assurés de notre fidèle et reconnaissante affection.

INTRODUCTION

La connaissance de la lithiase est déjà fort ancienne. Les anciens auteurs se sont attachés surtout à l'étiologie de cette affection ; depuis longtemps, en effet, le rôle prédisposant de certains facteurs, le rôle déterminant de certains autres, ont été mis en évidence. Les théories pathogéniques proprement dites, c'est-à-dire celles essayant de préciser le mécanisme intime par lequel agissent ces facteurs n'apparaissent guère qu'à la fin du xix^e siècle. Depuis cette époque, elles se sont multipliées : la formation des calculs fut tour à tour, suivant les auteurs, maladie locale, aspect particulier d'une diathèse aux manifestations nombreuses et diverses, conséquence de troubles hépatiques. Leur étude est intéressante, nous l'entreprendrons plus loin. Toutefois leurs créateurs ne se sont peut-être pas toujours préoccupés suffisamment des conditions de solubilisation des différents constituants de la bile, et des causes pathologiques qui peuvent modifier l'équilibre physico-chimique de la suspension colloïdale complexe qu'est cette bile. Pour cette raison, aucune des théories proposées ne peut expliquer complètement, croyons-nous, la genèse des concrétions lithiasiques.

Notre Maître M. DE LAVERGNE et KISSEL, étudiant les variations de la cholestérolémie, au cours de certaines infections, ont tiré de cette étude des conclusions très nettes

quant à la précipitation du cholestérol sanguin et les rapports qui l'unissent aux modifications du pH provoquées par ces infections.

Considérant que la lithiase a pour point de départ la précipitation des constituants de la bile, M. DE LAVERGNE et KISSEL ont recherché si ce qui se passe *in vitro*, ne s'appliquait pas au cholestérol biliaire, aux pigments et autres éléments. Ce sont leurs recherches, avec le modeste appoint de nos expériences personnelles, et les conclusions qui en découlent, que nous comptons exposer ici.

Dans une première partie, nous avons établi le parallèle entre la composition de la bile normale et la physiologie des voies biliaires saines d'une part, la composition de la bile calculeuse et la physiologie pathologique des voies biliaires lithiasiques de l'autre. Il nous a paru utile d'y adjoindre un chapitre étiologique, afin de supprimer dès le début toute équivoque entre les notions d'étiologie et de pathogénie.

Notre deuxième partie comporte la revue des grandes théories pathogéniques de la lithiase biliaire, groupées d'après leurs tendances, et les critiques que l'on peut adresser à chacune d'elles.

Dans une troisième partie, la plus importante, nous décrivons les expériences réalisées par M. DE LAVERGNE et KISSEL, et les nôtres ; nous essayons de les interpréter et d'en tirer des conclusions pathogéniques en ce qui concerne la lithiase biliaire. Enfin, au cours d'un dernier chapitre, nous rendons aux divers facteurs invoqués tour à tour par les auteurs, la place qui paraît être la leur.

PREMIERE PARTIE

PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BILE ET DES VOIES URINAIRES

CHAPITRE PREMIER

Bile et voies biliaires normales

§ I. — La Bile

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

La bile hépatique humaine est un liquide fluide et limpide, jaune orangé, de densité légèrement supérieure à celle de l'eau à qui elle est miscible, de saveur amère ; elle donne au toucher une sensation savonneuse et mousse par agitation. La quantité sécrétée en 24 heures et recueillie au moyen d'une fistule biliaire, est de 600 à 1.000 cc. Sa réaction est alcaline pour tous les auteurs, sauf pour DASTRE qui, à l'article « Bile » du dictionnaire de physiologie de Ch. RICHET, attribue à cette sécrétion une réaction acide. Le pH de la bile hépatique oscille aux environs de 7,7. Il est, en dehors de tout état pathologique, bien moins fixe que celui du sang.

Au spectroscope, la bile hépatique donne une bande d'absorption située entre les raies D et E du spectre solaire, analogue à celle de l'hémoglobine réduite.

La bile vésiculaire est plus épaisse et filante à cause de la mucine sécrétée par l'épithélium des voies biliaires. Sa couleur est brun orangé. Sa réaction est neutre ou légèrement acide, le pH étant généralement compris entre 6,8 et 7.

La bile vésiculaire est plus concentrée que la bile hépatique ; cette concentration se fait par absorption d'eau. L'eau est-elle la seule substance absorbée par la muqueuse vésiculaire ? Ce problème n'est pas encore entièrement résolu. D'après les auteurs américains qui se sont attachés au cours des dernières années à cette étude, il semble que seuls les ions provenant de la dissociation des électrolytes en solution dans la bile puissent traverser la membrane épithéliale de la vésicule. Tandis que les grosses molécules (cholestérol, pigments, albumines) en suspension colloïdale, ne seraient jamais absorbées par une vésicule normale. L'abaissement du taux de ces substances, observé dans certains cas, n'est qu'apparent, il est dû à leur précipitation et non à leur absorption.

La bile contient en solution vraie et en suspension colloïdale de nombreuses substances organiques et des sels minéraux :

1° Le cholestérol :

C'est une substance ternaire possédant une fonction alcool secondaire, et qui fut découverte dans la bile en 1775, par CONRADI. Le cholestérol soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, est insoluble dans l'eau. Dans la bile, milieu aqueux, il est maintenu en suspension colloïdale par divers artifices : la moitié environ est combinée aux matières pro-

téiques que contient la bile ; le reste, grâce à la fonction alcool de ce corps, est maintenu en solution à l'état de combinaison avec les acides gras de la bile d'une part, avec les acides biliaries proprement dits (glycocholique, taurocholique) d'autre part. On peut extraire le cholestérol de la bile par l'éther, mais on n'obtient par ce procédé que la moitié de la substance environ, celle qui est à l'état d'éther-sel. Il faut, si l'on veut en extraire la totalité, employer l'alcool sodé qui détruit la combinaison lipo-protéique cholestérine-protéide ; on obtient ainsi la totalité du cholestérol biliaire.

Quant à la teneur de la bile en cholestérol, on admet qu'elle est à peu près de 1 gr. 50 pour la bile vésiculaire, de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 pour la bile hépatique. Ces chiffres subissent de grosses variations même à l'état physiologique.

2° Les pigments biliaries :

Les pigments biliaries sont des matières colorantes provenant de la destruction de l'hémoglobine dans l'organisme. La bile fraîche contient surtout de la bilirubine, substance à fonction acide faible qui s'y trouve à l'état de bilirubinales alcalins (Na, Ca), sels insolubles, maintenus en suspension colloïdale grâce aux matières protéiques qui jouent vis-à-vis d'eux le rôle de colloïdes de protection. La bile contient également en proportion variable de la biliverdine, matière dérivée de la précédente par oxydation. Quand elle est fraîche, elle ne semble pas contenir d'autres pigments. Il n'en est pas de même de la bile cadavérique qui, outre une proportion de plus en plus forte de biliverdine, contient de l'hémoglobine par diffusion de cette substance aussitôt après la mort.

3° Les sels biliaires :

On trouve principalement dans la bile le glycocholate et le taurocholate de sodium, sels alcalins des acides glycocholique et taurocholique. Ces acides proviennent eux-mêmes respectivement de la combinaison de l'acide cholalique avec les polypeptides taurine et glyocolle. CHAUFFARD et son école voient dans l'acide cholalique un dérivé par oxydation du cholestérol ; celui-ci serait éliminé par le foie, partie à l'état naturel, partie à l'état d'acide cholalique ; l'insuffisance hépatique entraînerait un abaissement du cholalochole

rapport $\frac{\text{cholesterol}}{\text{cholesterol + cholalique}}$; ils ont sur cette conception cholestérolochole

édifié, comme nous le verrons, une théorie pathogénique de la lithiase biliaire. La bile contient encore, mais en faible proportion, les sels alcalins des trois acides lithocholalique, désoxycholalique et cholanique termes successifs d'oxydation de l'acide cholalique.

4° Autres éléments contenus dans la bile :

Outre la mucine, la pseudo-mucine, des savons, diverses matières lipoïdes assez mal connues, la bile contient de nombreux sels minéraux : Sels alcalins (bicarbonates de soude, de lithine, de magnésie, carbonate de calcium); en faible quantité, sels de fer, de manganèse, de cuivre.

En résumé, la bile est un système physico-chimique complexe, constitué par un support aqueux contenant en solution de nombreux électrolytes, et en suspension colloïdale diverses substances à grosses molécules, état colloïdal rendu possible par la présence de colloïdes protecteurs et par des interréactions d'ordre chimique. Ces dernières substances jouent un rôle de premier plan dans la forma-

tion des calculs biliaires. C'est à l'étude physico-chimique des colloïdes qu'il faut s'adresser pour éclairer la pathogénie de la lithiase biliaire.

§ II. — Physiologie des Voies Biliaires

On distingue dans les voies biliaires extra-hépatiques :

1° Une voie principale, le canal hépatique auquel fait suite le cholédoque ; 2° Un réservoir placé en dérivation sur la voie principale, la vésicule biliaire dont le contenu se déverse par le canal cystique à l'union de l'hépatique et du cholédoque.

Dans l'espèce humaine, c'est à la fin du premier mois de la vie embryonnaire que naissent les voies biliaires et l'ébauche du foie par un diverticule développé aux dépens de l'épithélium intestinal. Un peu plus tard, l'ébauche vésiculaire apparaît sous forme d'un bourgeon du cholédoque.

L'hépatique et le cholédoque ne possèdent qu'un rôle vecteur de la bile. Ils sont constitués par une muqueuse, à épithélium cylindrique et une tunique fibreuse renfermant des fibres musculaires lisses. Notons toutefois que chez les cholécystectomisés la vésicule biliaire peut être reproduite d'une façon plus ou moins grossière par le cholédoque dont la musculature est appréciable.

La vésicule biliaire nous retiendra plus longuement ; c'est un viscère creux, musculo-membraneux, piriforme, situé à la face inférieure du foie, appliqué contre cet organe par le péritoine qui le recouvre partiellement. Sa capacité moyenne est de 40 à 50 centimètres cubes.

Elle est revêtue intérieurement d'une muqueuse présentant de frappantes analogies avec la muqueuse intestinale. L'épithélium est constitué par deux sortes de cellules. Les

unes, de beaucoup les plus nombreuses, sont des cellules cylindriques à plateau strié et double chondriome, elles sécrètent une pseudo-mucine. Les autres, qu'on trouve surtout au niveau du col, sont des cellules claires du type caliciforme et sécrètent du mucus vrai.

Le chorion de la muqueuse présente comme particularité de posséder un riche réseau lymphatique, on n'y trouve pas de follicules clos, du moins à l'état normal.

La vésicule est pourvue d'une musculature plexiforme, d'une sous-séreuse et sur une partie de sa surface externe de séreuse péritonéale.

La vésicule a-t-elle un rôle physiologique ?

Certains auteurs, anglo-saxons surtout, ont dénié toute fonction à la vésicule biliaire, la reléguant au rang d'organe vestigial ; cette conception est à peu près abandonnée à l'heure actuelle.

1° La vésicule est un réservoir : Ce rôle même lui a été contesté sous prétexte que étant donnée sa faible capacité, elle ne recevrait qu'une minime partie de la sécrétion biliaire ; le foie sécrète en effet près d'un litre de bile en 24 heures ; depuis qu'on connaît le puissant pouvoir de concentration de la vésicule et le fait qu'elle se vide après chaque repas, on admet qu'elle reçoit la plus grande partie de la bile excrétée. Par ailleurs, DEMEL et BRÜMMELKAMP ont démontré par des expériences sur le chien que la réplétion de la vésicule amenait par un mécanisme réflexe un arrêt, tout au moins une forte diminution de la sécrétion hépatique.

2° La vésicule possède une contractilité propre et son évacuation n'est pas uniquement passive. CHIRAY et PAVEL l'ont observée chez le chien. Ils décrivent deux sortes de

contractions spontanées : de grandes contractions toniques et d'autres beaucoup plus courtes et plus fréquentes; l'injection de 2 cc. de pituitrine amène une diminution importante de tous les diamètres de l'organe (KALK et SCHÖNDUBE) vérifiée radiologiquement. Les radiographies en série de BAETZNER après injection de tétraïode ont montré chez l'homme de véritables ondes contractiles.

L'épreuve de MELTZER-LYON, qui permet d'obtenir presque instantanément une décharge de bile vésiculaire (bile B) est également un argument en faveur de la contractilité vésiculaire.

Physiologiquement cette contractilité est mise en jeu par un mécanisme réflexe à point de départ duodénal, déterminé par l'arrivée au contact de la muqueuse du duodénum de diverses substances : l'acide chlorhydrique gastrique, les albumoses, les peptones.

3° La vésicule concentre la bile par-absorption d'eau :

C'est un fait bien connu, facilement vérifiable par la comparaison des biles hépatique et vésiculaire au cours des autopsies. Celle-ci est beaucoup plus foncée et épaisse que celle-là et nous avons remarqué qu'elle l'était d'autant plus que l'individu était mort longtemps après avoir été alimenté. Cette absorption d'eau nécessite l'intégrité de la muqueuse. La bile d'une vésicule normale est d'après la moyenne des auteurs quatre à cinq fois plus concentrée que celle de l'hépatique. Mais le pouvoir de concentration est beaucoup plus élevé et, s'il y a stase, il peut atteindre 15 ou 16 d'après JOHNSTON.

4° La vésicule a-t-elle une fonction de sécrétion ?

Tout le monde est d'accord pour admettre que l'épithélium vésiculaire sécrète une mucine et une pseudo-mucine.

La mucine vient des cellules du col, cellules caliciformes à protoplasme clair ; la pseudo-mucine est élaborée par le chondriome des cellules cylindriques à plateau strié qui forment le reste de l'épithélium. Ces substances semblent avoir surtout pour office d'augmenter la stabilité de la suspension colloïdale qu'est la bile, lorsque celle-ci stagne dans la vésicule ; elles jouent le rôle de colloïdes protecteurs.

Un point plus intéressant et sur lequel les auteurs ne sont pas encore d'accord est de savoir si la muqueuse vésiculaire a le pouvoir ou non de sécréter le cholestérol :

NAUNYN répondait par l'affirmative. Pour lui, le cholestérol biliaire relève de deux origines distinctes, la cellule hépatique d'une part, l'épithélium vésiculaire de l'autre. Il voyait dans la formation du calcul de « cholestérol pur », en vésicule de stase, la preuve de cette sécrétion ; comment, disait-il, ce calcul pourrait-il s'accroître dans une vésicule où ne pénètre plus le flux biliaire, si la paroi de cet organe ne sécrétait pas de cholestérol ?

Divers auteurs ont signalé la présence dans la cellule épithéliale cylindrique de la muqueuse, de granulations lipoidiques biréfringentes. Certains y ont vu la preuve de la sécrétion cholestérolique.

ASCHOFF et BACMEISTER pensent que la vésicule restitue sous forme de cholestérol une partie des graisses qu'elle absorbe.

POLICARD ne se prononce pas nettement, il croit à une activité cellulaire complexe sur laquelle nous reviendrons.

CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT sont partisans de la sécrétion : ils en donnent comme preuve l'existence des granulations biréfringentes intra-cellulaires dont nous parlions plus haut.

GOSSET, LOEWI et MAGROU la défendent eux aussi : elle est d'autant plus active que la cholestérolémie est plus élevée ; il se forme dans ce cas des amas de cholestérol dans la muqueuse, ces amas sont même susceptibles de se pédiculiser, puis de se libérer complètement de leurs connexions avec la paroi.

Plus récemment ELMAN et TAUSIG se sont prononcés en faveur de la théorie sécrétoire, à la suite d'expériences pratiquées sur le chien. Ils recueillent séparément les biles fournies par les deux branches du canal hépatique, l'une directement, l'autre par l'intermédiaire de la vésicule. Dans cette dernière, le taux du cholestérol serait plus élevé. Mais il faut ici faire intervenir la concentration que subit la bile au cours de son séjour dans la vésicule.

Dans une autre expérience, ils lient le cystique d'un chien, et trouvent par la suite dans la vésicule une proportion de cholestérol plus forte, disent-ils, que ne peut l'expliquer la simple concentration.

CHIRAY et HESSE penchent également pour la théorie sécrétoire.

Toutefois, la sécrétion de cholestérol par la vésicule biliaire n'est pas admise par tous.

Certains voient dans l'enrichissement de la bile en cette substance, observé par quelques auteurs au cours de leurs expériences, l'effet d'une exsudation de plasma, d'origine inflammatoire, ou consécutive aux traumatismes que font subir à l'organe les expérimentateurs. JOHNSTON, RAVDIN, RIÉDEL et ALLISON l'ont démontré ; or, le plasma contient une proportion élevée de cholestérol (1,5 à 2/1.000). Les auteurs qui ont cru voir une sécrétion, n'ont pas tenu compte de cette origine. JOHNSTON et ses collaborateurs

sont formels sur ce point: dans la vésicule normale, le cholestérol augmente en concentration du fait de l'absorption d'eau, mais non en quantité.

Il est très probable que la vésicule saine ne sécrète pas de cholestérol. Dans la vésicule enflammée, traumatisée, il y a apport de cette substance, seulement il ne s'agit pas d'un phénomène de sécrétion, mais d'un phénomène banal d'exsudation.

5° Fonction d'absorption :

L'accord n'est fait que sur la question des graisses : la muqueuse vésiculaire absorbe les graisses; on retrouve dans les cellules cylindriques puis dans les espaces intercellulaires des gouttelettes de corps gras absorbés, qui tombent ensuite, vraisemblablement, dans la circulation lymphatique. Ce phénomène est l'analogie de celui constaté au niveau de l'intestin grêle.

La présence de granulations biréfringentes dans les cellules épithéliales vésiculaires, est, pour certains, une preuve de l'absorption du cholestérol ; d'autres y voient, nous le savons déjà, des figures d'excrétion ; d'autres, enfin, admettent que ce cholestérol est formé dans la cellule aux dépens des corps gras absorbés, et qu'il est éliminé par le pôle basal.

Il est difficile de saisir la pensée exacte d'ASCHOFF et BACMEISTER, qui admettent la résorption par la vésicule du cholestérol, des pigments et des graisses, mais avancent par ailleurs qu'une partie de ces graisses est transformée en cholestérol et rejetée sous cette forme dans le milieu vésiculaire.

POLICARD voit dans les corpuscules lipoidiques intra-cellulaires tantôt l'effet de l'absorption directe, tantôt l'effet

de transformation des graisses. Il rejette l'absorption des pigments biliaires, considérant que leur présence dans la paroi vésiculaire est un phénomène de diffusion cadavérique, consécutif à la rapide abrasion de l'épithélium cylindrique après la mort.

Les électrolytes en solution dans la bile sont l'objet d'échanges actifs à travers la paroi vésiculaire. Il n'y a pas seulement dialyse, phénomène osmotique d'équilibration entre la bile et le milieu sanguin à travers une paroi inerte, mais participation active de cette paroi, comme l'indique le fait de l'abaissement du pH biliaire de 7,7 à 7 environ, qui se produit à l'état physiologique.

JOHNSTON et ses collaborateurs ont montré qu'il y avait absorption de chlorure et de bicarbonate de sodium. Le mécanisme n'en est pas encore bien connu, mais l'absorption élective de certains électrolytes n'est pas douteuse.

CHAPITRE II

VOIES BILIAIRES ET BILE LITHIASIQUES

§ I. — Les voies biliaires

1° ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La vésicule calculeuse présente avec une très grande fréquence, sinon toujours, des lésions de cholécystite chronique plus ou moins intenses ; ceci au point que CHIRAY et PAVEL dans « La vésicule biliaire » (Masson, 1927), intitulent le chapitre comportant l'étude de la lithiase vésiculaire : « La cholécystite calculeuse » ; ils marquent par là non seulement la coexistence presque constante de l'élément lithiase et de l'élément inflammation, mais aussi l'importance de ce dernier dans la genèse de l'affection. « Il peut se faire toutefois, disent-ils, que la vésicule d'un lithiasique paraisse indemne, et à cette occasion, il faut rappeler que, comme l'a indiqué ASCHOFF, une lésion inflammatoire de la vésicule peut guérir sans laisser de traces. »

FLANDIN, étudiant les altérations de la vésicule dans la lithiase, distingue la lithiase inflammatoire et la lithiase non inflammatoire ; mais dans cette dernière, il décrit la diminution ou la disparition des plis, l'épaississement de la paroi, son infiltration par des cellules lymphoïdes, et il re-

connaît que ce dernier caractère, tout au moins, peut se rapporter à l'inflammation. Depuis lui, ces signes ont toujours été considérés comme résultant d'une inflammation chronique.

Voici quelles sont les lésions décrites dans la cholécystite calculeuse :

La muqueuse est généralement d'aspect plus lisse, par suite de la disparition partielle des plis ; elle présente parfois, surtout dans la région du col, des végétations qui peuvent simuler le cancer. L'épithélium est souvent abrasé au sommet des villosités ; ailleurs, il se montre plus riche en cellules à mucus que normalement. Il peut subir en certains points une transformation malpighienne. Les canaux de LUSCHKA sont allongés, vont jusqu'à la couche musculaire, voire même jusqu'à la sous-séreuse. On trouve quelquefois dans l'intérieur des concrétions de pigments, de cholestérol qui réalisent l'aspect de petits calculs intramuraux.

Le chorion est infiltré de cellules rondes, embryonnaires, à noyaux fortement colorables, que l'on voit de temps en temps se grouper en amas et donner un aspect pseudo-folliculaire.

La couche musculuse est hypertrophiée au moins lorsque les lésions ne sont pas trop anciennes ; dans ce dernier cas la sclérose a envahi la musculuse ; les espaces cellulieux inter-fasciculaires sont eux aussi infiltrés de cellules rondes.

Enfin, la sous-séreuse est plus ou moins épaissie, parfois d'une façon considérable, et envahie par un processus de scléro-lipomatose. Cet envahissement donne à la vési-

cule un aspect blanchâtre qui permet au chirurgien de faire lors d'une laparotomie, le diagnostic de cholécystite chronique.

2° PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA VÉSICULE LITHIASIQUE

Ces lésions anatomiques ne sont pas sans amener des perturbations fonctionnelles.

La cholécystite calculeuse s'accompagne à la longue d'une diminution de la contractilité vésiculaire, par suite de l'étouffement progressif des faisceaux musculaires par la sclérose. Cette atonie, et la stase qui en découle, favorisent la précipitation des substances lithogènes et entravent l'expulsion des concrétions. C'est pourquoi on voit souvent à l'autopsie, des lithiases dont les porteurs n'ont jamais souffert et n'ont en particulier jamais présenté de coliques hépatiques, syndrome douloureux qui traduit, dans sa forme pure, l'expulsion d'un calcul et les spasmes qui l'accompagnent, la vésicule scléreuse devenue atone, ne réagissant plus. Mais la propriété la plus remarquable du cholécyste est, nous l'avons vu, de concentrer la bile. La cholécystite lithiasique s'accompagne toujours d'une diminution de ce pouvoir qui peut aller jusqu'à l'abolition.

Si l'inflammation est légère on observe seulement une lenteur dans l'absorption de l'eau. A un degré de plus, si l'épithélium présente des plages de desquamation, on observe, au lieu d'absorption, l'exsudation de plasma dans le liquide vésiculaire; il y a inversion du courant normal.

3° LES MODIFICATIONS DE LA BILE

Ces troubles fonctionnels entraînent des modifications importantes du milieu biliaire.

CHIRAY, MARCOTTE et CUNY, dans un article récent (*Presse Médicale*, décembre 1932), ont exposé ces modifications. Etudiant la bile au moyen du tubage duodénal, ils ont cherché quelles étaient ses caractéristiques dans la lithiase à vésicule non exclue. Certes, la méthode est sujette à certaines critiques, la bile obtenue est impure, mélangée aux liquides duodénaux, mais lorsqu'elle porte sur plusieurs centaines de cas, elle prend une valeur comparative considérable. Ces auteurs observent les faits suivants :

— Une hypocholestérolémie nette dans la bile B. (Dosage par la méthode de GRIGAUT).

— Les pigments biliaires sont diminués dans la bile B surtout.

— Ils constatent également un abaissement notable des sels biliaires dans la bile B, léger dans les biles A et C. Les auteurs se demandent si là n'est pas la cause de la précipitation cholestérolique. Ils admettent, en effet, avec SCHOENHEIMER et HRDINA que le cholestérol est solubilisé par les sels grâce à une combinaison chimique entre ces deux corps.

— La diminution du calcium est nette aussi dans la bile B.

Enfin le magnésium, le manganèse, le cuivre, le fer, l'azote sont diminués dans leur ensemble. Pour DELBET et BEAUVY l'abaissement du magnésium favoriserait la lithiase, les sels de ce métal facilitant la dissolution du cholestérol,

et augmentant la stabilité de la suspension colloïdale réalisée par les pigments et le mucus.

Enfin, le pH de la bile lithiasique subirait parfois d'importantes modifications : LABBÊ, DE MOOR et NEPVEUX ont montré que celui de la bile vésiculaire était normalement voisin de la neutralité; la vésicule abaisse, en effet, légèrement le pH de la bile qu'elle reçoit du foie. Or, divers auteurs l'ont trouvé fortement abaissé au cours de cholécystites, de cholécystites lithiasiques en particulier; cet abaissement semble en rapport avec l'infection génératrice de cholécystite. On peut en tirer d'intéressantes conclusions quant à la pathogénie de la lithiase; nous reviendrons longuement sur ce point. Notons simplement ici que le pH de la bile vésiculaire lithiasique est parfois abaissé à un degré important.

En résumé, d'après CHIRAY, MARCOTTE et CUNY, on observe dans les cholécystites calculeuses à vésicule non exclue : une diminution globale des éléments de la bile B, tandis que les biles A et C conservent une composition normale ou subnormale, en même temps qu'une acidification fréquente de cette bile B, acidification qui résulterait du métabolisme microbien d'une part et de la perte du pouvoir possédé par la vésicule normale, de maintenir le pH biliaire à son taux habituel.

D'où viennent ces modifications dans la teneur de la bile B dans ses divers éléments :

Il faut en premier lieu tenir compte de la concentration très diminuée de la bile B par suite de la perte du pouvoir d'absorption d'eau par la vésicule atteinte de cholécystite chronique. Mais cette explication est insuffisante : certains auteurs, les Américains en particulier, font interve-

nir des phénomènes d'absorption, de destruction ou de précipitation; la dernière hypothèse est la plus vraisemblable, car si on opère sur bile lithiasique non filtrée on ne trouve plus les mêmes caractères. La cholestérolochole est au contraire élevée: on dose en même temps que celui resté en suspension, du cholestérol précipité et déposé sur les parois de la vésicule; il en est de même des pigments. Les sels biliaires sont plus difficiles à doser, il y a peut-être hypocholalocholie vraie : absorption élective ? destruction ? précipitation ? les sels biliaires sont instables il se peut qu'ils soient non seulement précipités par l'infection, ce qui a été prouvé *in vitro* par EXNER et HEYROWSKI, mais détruits.

Les calculs biliaires

Les calculs biliaires sont des concrétions formées dans les voies biliaires, aux dépens des constituants de la bile précipités et conglomérés sous l'influence de causes pathologiques que nous étudierons longuement plus loin.

Leurs dimensions sont très variables: aux extrêmes, on trouve le calcul géant, remplissant toute la vésicule dont il représente un véritable moulage et le sable biliaire formé d'une infinité de concrétions minuscules.

Leur nombre varie en raison inverse de leur volume, il peut atteindre plusieurs milliers; il est le plus souvent compris entre 10 et 100.

La densité est faible: un peu inférieure à un pour les calculs formés surtout de cholestérol, elle s'élève parallèlement au taux des pigments et surtout des sels calciques, mais dans de faibles proportions.

L'aspect extérieur des concrétions lithiasiques dépend essentiellement de leur constitution chimique. Les calculs dits « de cholestérol pur » sont jaunes, de forme arrondie ou ovale; lisse, s'ils sont frais, leur surface prend un aspect chagriné par la dessiccation. Les calculs mixtes et pigmentaires sont vert-foncé, noirâtres, parfois brun acajou suivant leur composition ; ils présentent souvent un aspect plus ou moins grossièrement polyédrique: ce sont les calculs à facettes; certains y voient des figures de cristallisation, d'autres, plus nombreux, l'effet des pressions qu'exercent ces calculs les uns sur les autres dans la vésicule. En fait, les calculs à facettes sont toujours des calculs vésiculaires. Parfois, les calculs pigmentaires se présentent sous une forme irrégulière, ramifiée, hérissée.

Les cholélithes se rencontrent le plus souvent dans la vésicule; on en trouve dans le canal hépatique, on en trouve aussi dans le cystique et le cholédoque, soit qu'ils proviennent de la vésicule, soit qu'ils aient pris naissance sur place; les animaux dépourvus de cholécyste sont en effet susceptibles de faire de la lithiase biliaire. On rencontre assez souvent des concrétions dans les voies intra-hépatiques, elles sont de petite taille, allongées, irrégulières, pourvues d'aspérités et sont formées surtout de cristaux de bilirubinate de chaux agglomérés.

Au point de vue chimique, les constituants des calculs sont, nous l'avons dit, ceux de la bile. On y retrouve donc: le cholestérol, les pigments, les sels sodiques et calciques des acides biliaires, du carbonate de calcium. En dissolvant ces éléments par le xylol, l'acide chlorhydrique, on obtient un squelette réticulé spongieux, formé de mucine, de pseudo-mucine, de fibrine, d'albumines diverses en proportion variable.

Enfin, les cholélithes semblent posséder un degré élevé de radioactivité qui pourrait expliquer la fréquence de l'épithélioma vésiculaire chez les vieux lithiasiques.

Quelles sont les destinées des calculs biliaires une fois constitués ?

1° Ils peuvent être éliminés dans l'intestin par les voies naturelles si leur volume n'est pas trop considérable. A la suite d'une cholécystite perforée, ils tombent en péritoine libre, ou, plus souvent, à la faveur d'adhérences, dans le côlon, l'estomac, le grêle.

2° Les calculs de la vésicule peuvent y séjourner indéfiniment et même ne jamais traduire leur présence cliniquement; on ne les découvre qu'à l'autopsie.

3° Un point important susceptible d'orienter la thérapeutique n'est pas encore élucidé: celui de savoir si un calcul peut se redissoudre dans la bile. NAUNYN, d'après des expériences sur le chien, conclut par l'affirmative; mais comme le font remarquer GARNIER et PRIEUR, il opérerait sur des vésicules saines, alors que chez l'homme la vésicule lithiasique présente constamment des lésions anatomiques d'où résultent de grosses perturbations dans la physiologie de l'organe; en particulier, le pouvoir d'absorption et celui de concentration sont supprimés. Aucun argument ne permet jusqu'ici d'admettre cette redissolution chez l'homme.

Il est classique de distinguer trois catégories de calculs biliaires: calcul de cholestérol pur, calcul pigmentaire, calcul mixte. Cette classification est, à notre avis, très artificielle et ne correspond pas comme le voulaient certains auteurs à des pathogénies différentes. CHAUFFARD a dit que « le cholélithe est le reflet chimique de la bile. » Avec lui, nous pensons que la composition des calculs dépend avant

tout de celle de la bile qui leur a donné naissance. D'ailleurs le calcul de cholestérol pur et le calcul pigmentaire pur au sens strict du mot ne se rencontrent pour ainsi dire jamais; seules sont d'observation courante de grosses variations dans la proportion des deux principaux constituants.

§ III. — Syndrome humoral de la lithiase biliaire

CHIRAY, MARCOTTE et CUNY ont fait naguère une intéressante mise au point des modifications humorales constatées au cours de la lithiase biliaire:

Après avoir étudié les variations portant sur la composition chimique de la bile, variations que nous avons signalées plus haut, ils montrent l'extrême fréquence du déficit de la sécrétion externe pancréatique; cliniquement ce déficit se manifeste par l'amaigrissement du sujet, parfois par un ictère identique à celui du cancer de la tête et consécutif à la compression du canal de Wirsung par un nodule de pancréatite chronique, plus rarement encore, par une induration pancréatique perceptible à travers la paroi abdominale et simulant absolument le cancer; mais ce sont surtout l'examen des selles et le dosage des enzymes du suc duodénal prélevé par un tubage, qui mettent en évidence l'insuffisance pancréatique externe. Par ce dernier procédé, PIERSON et BOCKUS ont trouvé dans 58 % des cas les enzymes pancréatiques diminuées de moitié.

CHIRAY et ses collaborateurs s'étendent plus longuement sur les modifications sanguines accompagnant la cholécystite calculeuse:

La cholestérolémie est assez souvent élevée; elle passait autrefois pour l'être toujours, ce n'est pas exact. L'hyper-

cholestérolémie n'accompagne pas toujours la lithiase et se rencontre souvent en dehors d'elle (grossesse, néphrites, néphroses), Tout dernièrement LAROCHE écrivait que malgré sa fréquence, elle ne pouvait, isolée, être considérée comme un signe fidèle et permanent de lithiase biliaire.

Se servant d'étalons constitués par des solutions titrées de bilirubine, CHIRAY a recherché les variations de la bilirubinémie. Celle-ci est normalement de 6 miligr. par litre de sérum; il l'a trouvée comprise entre 6 et 24, donc en augmentation; toutefois, il n'attache pas une grosse importance à ce fait, et le croit plus en rapport avec l'évolution d'un ictère qu'avec la lithiase elle-même.

Les sels biliaires sont difficiles à doser; la réaction de Petenkoff avec le sérum sanguin n'est pas forcément due à la présence de ces sels, car d'autres substances peuvent la donner. Certains auteurs ont cependant soutenu qu'ils s'y trouvaient en excès, mais leur études, dit CHIRAY, portaient plus sur des sangs d'ictériques que sur des sangs de « lithiasiques purs ».

FOWWEATHER et COLLINSON ont trouvé la calcémie élevée parallèlement à la cholestérolémie, et suivant les fluctuations de celle-ci. L'hypercalcémie existerait pendant les phases lithogènes et disparaîtrait pendant les phases lithiasiques. L'association hypercalcémie + hypercholestérolémie aurait une valeur séméiologique importante, non au point de vue de l'existence de calculs, mais d'une attaque récente ou actuelle.

La glycémie est souvent élevée et s'accompagne parfois de glycosurie, ce qui avait amené BOUCHARD à grouper lithiase et diabète dans une commune diathèse. De ce fait, on a rendu responsables les lésions de pancréatite chroni-

que. Tel n'est pas l'avis de CHIRAY, PAVEL et LESAGE : les lésions pancréatiques portent sur la tête de l'organe, alors que les îlots de Langerhans occupent surtout le corps et la queue. D'autre part, il n'y a pas parallélisme entre l'intensité de ces lésions et l'hyperglycémie. Aussi, les auteurs la mettent sur le compte de l'infection et non sur celui de la pancréatite chronique.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE DE LA LITHIASE BILIAIRE

Les états physiologiques et pathologiques qui semblent favoriser l'apparition de la lithiase biliaire sont connus depuis longtemps et analysés dans tous les ouvrages, tandis que les interprétations pathogéniques basées sur ces constatations étiologiques, ont sans cesse varié suivant les écoles depuis une soixantaine d'années. Rappelons quelles sont d'après les auteurs classiques, ces causes prédisposantes :

L'âge : cette affection n'apparaît guère qu'après la vingt-cinquième année; rare chez l'adolescent et le grand enfant, elle est tout à fait exceptionnelle chez le petit enfant et le nouveau-né.

Elle se manifeste cliniquement avec un maximum de fréquence entre 35 et 55 ans, en moyenne un peu plus tôt chez la femme que chez l'homme. La lithiase biliaire peut rester longtemps silencieuse au point de vue clinique, il faut donc se garder le plus souvent de confondre le début clinique de l'affection avec son début anatomique; elle peut ne jamais s'extérioriser par aucun symptôme et n'être qu'une trouvaille d'autopsie.

Le sexe : la femme est atteinte plus souvent que l'homme; l'ensemble des statistiques donne la proportion de deux à

trois femmes pour un homme. On invoque, pour expliquer cette prédominance, l'influence de la grossesse, de la multiparité, de la constipation plus fréquente chez elle.

L'hérédité: L'hérédité directe, le plus souvent maternelle, est accusée parfois de prédisposer à la cholélithiase. BECK cite l'observation d'une famille où dix lithiasiques femmes se succèdent en cinq générations. Pour CHAUFFARD, l'hérédité directe joue peu, et le fait qu'elle se voit surtout dans la lignée féminine s'explique par la plus grande fréquence de la lithiase biliaire chez les femmes.

Une plus grande importance est accordée généralement à l'hérédité de tempérament. Le tempérament « arthritique » serait observé fréquemment chez les lithiasiques avec ses manifestations très polymorphes : diabète, goutte, lithiase urinaire, rhumatisme chronique, asthme, migraine, eczéma.

Le genre de vie : la lithiase biliaire se rencontre plus souvent dans la classe aisée; la vie sédentaire et une alimentation abondante y prédisposent. On a remarqué que chez les bovidés, la stabulation en favorisait l'apparition.

En un mot, la cholélithiase se voit surtout chez les individus présentant par tempérament ou à la suite de leur genre de vie une insuffisance des fonctions de nutrition par rapport à leur alimentation.

La grossesse : les statistiques montrent que la plupart des femmes lithiasiques ont des antécédents de grossesse. D'autre part, les coliques hépatiques apparaissent assez souvent au cours de la gestation ou peu de temps après l'accouchement.

Certains attribuent cette influence à des troubles humoraux: hypercholestérinémie de CHAUFFARD, hypercholémie de GILBERT, d'autres à des troubles hépatiques d'origine

toxique ou toxi-infectieuse, troubles fréquents au cours de la grossesse; d'autres enfin, aux troubles mécaniques d'obstruction plus ou moins complète: compression des voies biliaires par l'utérus gravide, ptose chez les multipares.

Les races, les climats : La lithiasie biliaires se rencontre sous tous les climats et chez tous les peuples. Les variations décrites chez les Japonais portent seulement sur la nature des calculs et sont d'origine alimentaire.

Les causes déterminantes sont représentées par l'infection et la stase:

L'infection. — Dans ce chapitre étiologique, une place importante doit être réservée aux infections. De nombreux travaux ont signalé dans les antécédents des lithiasiques, la fièvre typhoïde (DUFOUT, HANOT, GILBERT et FOURNIER, MILIAN); mais d'après CHAUFFARD la proportion n'en serait guère plus élevée que dans les antécédents des autres individus. Cela ne permet pas toutefois de rejeter le rôle du bacille d'Eberth et des paratyphiques, car des sujets n'ayant jamais présenté de syndrome typhoïde peuvent parfaitement héberger ces germes dans leur intestin et leurs voies biliaires.

ARNPERGER, le premier a observé l'apparition d'une fièvre typhoïde à la suite d'une colique hépatique ayant provoqué l'élimination intestinale d'un calcul, d'autres observations analogues ont été publiées depuis. Ces faits sont dus sans doute à une décharge dans l'intestin de bacilles typhiques chez des sujets jusque-là porteurs sains de ces germes.

La coli-bacillémie, à un degré moindre la grippe, la pneumonie, la dysenterie, des infections locales de voisinage comme l'appendicite, la colite (AGOTE) se sont vues attribuer

un rôle dans la genèse de la lithiase. L'infection agirait pour certains en se propageant aux voies biliaires par voie sanguine ou lymphatique, pour d'autres, au contraire, elle agirait par l'intermédiaire du foie; cet organe atteint dans ses fonctions secrèterait une bile anormale.

Notons le rôle d'ailleurs exceptionnel attribué par DEBRÉ à certains parasites: ascaris, hydatides.

La stase. — Enfin les causes locales, mécaniques amenant la stagnation de la bile dans la vésicule seraient pour quelques auteurs une cause lithogène importante. Nous avons déjà cité à propos de la grossesse, la compression des voies biliaires par l'utérus gravide; l'hépatoptose, les tumeurs de la face inférieure du foie, les brides ont été également signalées.

Nous ne nous étendrons pas plus longtemps sur ce rappel des données étiologiques de la cholélithiase. En étudiant les théories pathogéniques de cette affection, nous aurons l'occasion de revenir sur la question et nous essaierons de préciser quelle importance il faut attribuer à chacun de ces facteurs.

DEUXIEME PARTIE

REVUE CRITIQUE DES PRINCIPALES THEORIES PATHOGENIQUES DE LA LITHIASSE BILIAIRE

Nombreuses sont les théories qui tendent à expliquer la précipitation des constituants de la bile dans la lithiasse biliaire. Beaucoup d'entre elles, ne serrant pas le problème d'assez près, ne tenant pas compte en particulier de l'état colloïdal des substances lithogènes, de leurs facteur de solubilisation, n'aboutissent qu'à des hypothèses sans grands fondements et sont plus étiologiques que pathogéniques.

Les éléments de la bile sont puisés dans le sang au niveau du foie. Ils subissent dans cet organe diverses transformations, puis sont excrétés par les voies biliaires qui, en dehors de leur rôle vecteur, leur servent, grâce à la vésicule, de réservoir entre les chasses biliaires.

D'où deux tendances pathogéniques principales:

1° La bile sort anormale du foie, soit parce que le sang de l'individu est lui-même anormal (théories humorales), soit parce que la fonction hépatique présente des perturbations passagères ou constitutionnelles (théories hépatiques).

La bile arrive donc dans les voies biliaires dans des conditions telles que ses éléments anormaux en quantité ou en

qualité y précipitent sans autre cause que l'état d'instabilité physico-chimique dans lequel ils se trouvent;

2° La bile subit dans les voies biliaires, où elle arrive normale, et particulièrement dans la vésicule, des influences accidentelles qui provoquent *in situ* des modifications telles, que se trouve rompu l'équilibre colloïdal des substances en suspension qui flocculent.

§ I. — Lithiases de causes locales

Dans cette première catégorie, prennent place les théories infectieuses et celles qui font jouer à la stase le rôle principal :

1° *Infection*. — Au milieu du XIX^e siècle, apparaît pour la première fois avec MECKEL, HEIN, LOBSTEIN, l'idée que la formation des calculs pourrait être sous la dépendance des altérations vésiculaires provoquées par l'infection. Ces auteurs sont les premiers promoteurs du « catarrhe lithogène » : l'infection amènerait en même temps qu'une desquamation épithéliale, une sécrétion intense de mucus, qui produit l'agglutination des éléments du calcul. GALIPPE, en 1886 (*Journal des Connaissances Médicales*) admet cette manière de voir.

Théorie de Naunyn. — Cette explication un peu simpliste était presque tombée dans l'oubli, sous l'influence des travaux de BOUCHARD (théorie humorale), lorsque NAUNYN au congrès de Wiesbaden en 1891, rendit à l'infection un rôle de premier plan.

Sous l'influence de l'infection, les cellules épithéliales subissent une dégénérescence lipodique, se traduisant par

l'apparition de fines gouttelettes de cholestérol qui finissent par envahir tout le protoplasma cellulaire, il s'ensuit une desquamation et la formation d'un noyau primitif constitué par un amas de cellules, de corps microbiens, de mucine et de sels de chaux; ce noyau primitif s'accroît par l'adjonction de couches concentriques de bilirubinate de calcium, en même temps qu'il se fait, par osmose, une infiltration du calcul par le cholestérol. Ce cholestérol cristallise lentement du centre vers la périphérie.

NAUNYN accorde à la stase un certain rôle, accessoire mais nécessaire: en effet, s'il n'y avait pas stase vésiculaire, les petites concrétions primitives seraient expulsées; lorsqu'elles ont acquis un certain volume, il n'en est plus de même, et le flux biliaire, pénétrant à nouveau, permet l'apposition de nouvelles couches de pigments. Le calcul dit « de cholestérol pur », au contraire, continue à se former dans une vésicule en rétention. L'apport de pigments est impossible, seul le cholestérol, qui pour NAUNYN est en partie du moins, d'origine vésiculaire, peut contribuer à l'accroissement du calcul.

Les arguments fournis par cet auteur à l'appui de sa thèse sont bien connus:

En premier lieu vient la présence assez fréquemment constatée, de microbes au centre du calcul: bacilles d'Eberth, colibacilles auxquels on ajoutera un peu plus tard les anaérobies.

GILBERT et FOURNIER, MILIAN, HANOT, confirment la présence fréquente de ces microbes au centre du calcul.

Ensuite, la fréquence dans les antécédents du lithiasique de certaines affections, en particulier la fièvre typhoïde, fut souvent signalée.

Des arguments expérimentaux impressionnants viennent s'ajouter dans les années suivantes aux précédents :

En 1893, GILBERT et DOMINICI, provoquent une angiocholécystite par injection de bacilles d'Eberth dans le cholédoque d'un lapin, déterminant l'apparition de petites concrétions verdâtres.

En 1897, GILBERT et FOURNIER obtiennent le même résultat par injection de coli-bacilles peu virulents dans la vésicule de chiens, de lapins, de cobayes.

Au même moment, MIGNOT, perfectionnant la technique de ces recherches, arrive à des conclusions précises : la stase, la présence de corps étrangers, isolées ou combinées, ne suffisent pas à provoquer l'apparition de calculs. L'infection est nécessaire, mais si elle est virulente, intense, la précipitation est massive, il ne se forme que de la boue biliaire mêlée à du pus.

Une infection atténuée, au contraire, amène la formation de véritables calculs. MIGNOT se servait de coli-bacilles, de streptocoques, de *b. subtilis*.

Comme NAUNYN, il insiste sur la nécessité de la stase, sans laquelle les concrétions sont expulsées dès le début de leur existence.

En résumé, « infection atténuée et stase », tels sont, d'après MIGNOT, les facteurs de la lithiase, le premier étant de beaucoup le plus important, le deuxième ne jouant qu'un rôle adjuvant.

MIYAKE, en Allemagne, arrive à des conclusions identiques.

Enfin, CUSHING, KLINKERT, FLANDIN, après traumatisme du fond de la vésicule et injection intra-veineuse de ba-

cilles d'Eberth, peu virulents, chez le chien, réussissent à leur tour à provoquer l'apparition de calculs.

La théorie infectieuse a été vivement critiquée et certaines de ces critiques sont justifiées :

CHAUFFARD a montré par une statistique que la fièvre typhoïde n'existait guère plus souvent dans les antécédents des lithiasiques que dans ceux des autres malades de son service pris au hasard. Il ne trouve également l'ictère catarrhal, infection biliaire à coli-bacilles le plus souvent, dit-il, que dans une faible proportion des cas; de plus ces deux infections étant génératrices d'hypercholestérolémie, leur préexistence est aussi bien un argument en faveur de la théorie humorale que de celle de l'infection.

Il est toutefois certain qu'un sujet peut héberger dans ses voies biliaires du bacille d'Eberth, par exemple, sans pour cela présenter une fièvre typhoïde. La virulence atténuée de ces germes leur permet de cultiver longtemps dans les voies biliaires sans amener d'autres troubles que des modifications locales d'ordre bio-chimique ou des lésions de cholécystite chronique légère. Or, NAUNYN et surtout MIGNOT, ont précisément insisté sur la nécessité d'une infection « atténuée ».

On a constaté aussi la fréquence de la découverte de microbes au centre des calculs; d'autre part, GILBERT et FOURNIER, eux-mêmes, ont démontré qu'un calcul stérile pouvait se laisser pénétrer par des microbes s'il était plongé dans une émulsion bactérienne, pour peu qu'il présente quelque fissure. Mais cette question perd presque tout son intérêt si l'on admet que l'infection agit par les modifications chimiques qu'elle provoque dans le milieu où elle se développe : peu importe alors que l'on trouve ou non des microbes dans les calculs.

Nous en arrivons au principal reproche que l'on puisse faire à NAUNYN et à ses partisans: la théorie infectieuse telle qu'ils la conçoivent n'est pas réellement pathogénique; en admettant même, avec eux, la formation du calcul primaire, agglomérat de cellules desquamées, bourrées de cholestérol, de sels calciques, de pigments, pourquoi les constituants de la bile se mettent-ils à précipiter? Qu'est-ce qui fait que leur suspension colloïdale, jusque là stable, voit son équilibre rompu? La théorie du catarrhe lithogène est ingénieuse, elle peut expliquer la formation du noyau du calcul, elle n'en explique en tout cas pas l'accroissement.

Théorie de Lichtwitz. — LICHTWITZ, lui aussi, admet l'intervention de l'infection, mais il attribue à celle-ci un mode d'action très différent du catarrhe lithogène.

Il s'étend longuement sur la nature colloïdale de la bile et sur les propriétés de ses constituants qui se maintiennent réciproquement en solution, par exemple: la mucine joue vis-à-vis des pigments le rôle de colloïde protecteur, les cholates, les savons contribuent à la dissolution du cholestérol. Il remarque qu'*in vitro* l'addition d'un acide à la bile y précipite ce corps; mais, dit-il, on n'observe jamais une acidification de la bile telle que la lithiase puisse relever de cette cause. On sait aujourd'hui qu'une pareille affirmation est inexacte et que le pH de la bile vésiculaire s'abaisse très fortement sous l'influence de certaines infections (jusque 5 et même 4,5).

Il fait alors intervenir la sécrétion d'albumines par la paroi vésiculaire enflammée, et pour expliquer la précipitation du cholestérol, des pigments, colloïdes à charge élec-

trique négative, par l'albumine qui est, elle aussi, un colloïde électro-négatif, il est obligé d'admettre que celle-ci change de signe par suite de réactions avec les phosphates et les carbonates acides, et devient un colloïde à charge positive; les charges électriques s'annulant alors, les micelles de cholestérol, de pigments, d'albumine cessent de se repousser, s'agglomèrent suivant les lois de la tension capillaire et précipitent.

LICHTWITZ eut le grand mérite d'avoir le premier, envisagé la pathogénie de la lithiase biliaire sous son vrai jour, celui de la chimie colloïdale; mais en se défendant d'admettre que certaines infections puissent acidifier la bile suffisamment pour en précipiter les éléments, il se vit obligé d'échafauder la théorie subtile et compliquée que nous venons d'esquisser. Cette théorie revient finalement à admettre l'acidification de la bile puisqu'elle est basée sur le fait que les protéines, prenant une charge positive, se conduisent comme des acides.

De plus, LICHTWITZ pour expliquer la sécrétion d'albumines étrangères par la vésicule, est forcé d'admettre chaque fois une inflammation importante. Or, nous avons vu que, par des expériences multiples dont la rigueur scientifique paraît impeccable, divers auteurs ont montré au contraire, la nécessité d'infections atténuées.

2° THÉORIE DE GOSSET, LÆWY et MAGROU

Cette théorie eut pour point de départ l'étude de la « vésicule fraise », vésicule « strawberry » des auteurs anglo-saxons, décrite pour la première fois par Mac CARTY. Cette théorie est mixte, elle admet pour point de départ l'hyper-

cholestérolémie, ce qui la rapproche des théories humorales. La vésicule fraise est caractérisée par la présence sous l'épithélium, à l'extrémité libre des villosités surtout, de petits amas biréfringents lipoïdiques qui traduiraient l'impossibilité pour la muqueuse vésiculaire, à cause de l'hypercholestérolémie, d'éliminer normalement cette substance, d'où accumulation.

GOSSET, LÆWY et MAGROU admettent en effet, la sécrétion du cholestérol par l'épithélium vésiculaire, à l'état normal. D'après eux, ces amas se pédiculisent, finissent par se libérer, et tombent dans la vésicule, où ils constituent le noyau des calculs ; ceux-ci s'accroissent par le dépôt de couches concentriques de cholestérol, ou, si le milieu est infecté, de pigments et de sels calciques.

Cette manière de voir, elle aussi, a été vivement critiquée: la coexistence de la vésicule fraise et de la lithiase semble peu fréquente, et lorsqu'elle existe il est fort rare de constater le calcul pédiculé, point de transition entre l'amas sous-muqueux et la concrétion libre. LECENE, et avant lui, beaucoup d'auteurs, ont mis sur le compte d'infections banales ou spécifiques cet aspect très particulier; LECENE l'a d'ailleurs constaté au niveau d'autres organes, les trompes utérines par exemple. Ces dépôts, enfin, ne sont pas constitués par du cholestérol, mais par des lipoïdes voisins.

Avec CHIRAY et PAVEL, nous pensons que le seul rôle joué par eux est celui de servir lorsqu'ils sont libérés, ce qui semble assez rare, de centre de précipitation comme n'importe quels corps étrangers (amas cellulaire, caillot, hydatide...)

Mais GOSSET, LÆWY et MAGROU n'expliquent pas non plus le pourquoi de cette précipitation, la cause qui fait s'édifier autour de ces noyaux un calcul biliaire.

3° LA STASE (ASCHOFF et BACMEISTER)

Comme les précédentes, la théorie d'ASCHOFF et BACMEISTER est mixte puisqu'en dehors du rôle essentiel joué par la stase, ces auteurs admettent celui de l'infection et l'existence d'une « diathèse cholestérinique ». En voici les grandes lignes:

La seule stase amène dans la vésicule la précipitation du cholestérol sous forme de gouttelettes amorphes; il se forme de la sorte un calcul de cholestérol pur qui obstrue le canal cystique. C'est la décomposition des sels biliaires qui serait la cause de cette précipitation.

Cette substance subit une cristallisation secondaire, lente du centre vers la périphérie. Favorisée du fait de l'irritation des parois par le calcul, et par la stase, l'infection peut se développer secondairement, produisant derrière le calcul d'obstruction, des calculs mixtes à facettes.

ASCHOFF et BACMEISTER admettent donc deux sortes de calculs de pathogénie différente: les calculs de cholestérol dont la stase aseptique seule est responsable, les calculs mixtes d'origine infectieuse. Ils basent leur doctrine sur des constatations histologiques: l'absence habituelle de grosses lésions de cause infectieuse, présentée par la vésicule à calcul de cholestérol pur et des arguments d'ordre expérimental: BACMEISTER aurait obtenu la précipitation du cholestérol biliaire en dehors de toute infection; cette précipitation est favorisée, mais n'est que favorisée d'après lui,

par la présence de fragments épithéliaux et par certains microbes.

Pourquoi la stase n'entraîne-t-elle pas toujours la lithiasse? C'est ici que ces auteurs font intervenir la diathèse cholestérinique, sans la définir de façon précise: elle consisterait en une hyposolubilité de la cholestérine, d'origine non précisée.

On peut objecter à BACMEISTER que si dans la bile stérile, longtemps abandonnée à elle-même, on peut voir se déposer quelques cristaux de cholestérol, on ne voit jamais ce lipoïde précipiter sous forme de gouttes amorphes se transformant en concrétions à centre cristallin. Si la stase vésiculaire peut donner au calcul une « physionomie » particulière, il ne s'ensuit pas qu'elle soit la cause génératrice de ce calcul. Les auteurs allemands, frappés par la différence certaine existant entre les calculs suivant qu'ils ont pris naissance dans une vésicule où le flux biliaire pénètre librement ou une vésicule exclue, se sont trop hâtés de conclure, dans le premier cas, au rôle primordial de la stase.

SCHADE en Allemagne, FLANDIN en France, ont tenté d'étayer avec des arguments chimiques la théorie d'ASCHOFF et BACMEISTER: la vésicule possède, d'après l'un, le pouvoir d'absorber électivement les sels biliaires; d'après l'autre, l'infection les décompose; du fait de la stase, ces sels s'épuisant, le cholestérol, privé de ses solubilisants, précipite.

Mais une faible partie seulement du cholestérol est solubilisé par ces sels; il est, nous l'avons vu, d'autres substances qui le maintiennent en suspension colloïdale. De plus, le pouvoir d'absorption élective des cholates par la

muqueuse vésiculaire est rien moins que démontré. Si la bile des lithiasiques présente une hypocholalocholie (c'est en effet, ce que l'on observe généralement si l'on opère sur bile filtrée), ce peut être le fait d'une précipitation: en effet, lorsqu'un colloïde précipite, il entraîne avec lui les substances qui le maintenaient en suspension. Il ne faut pas prendre l'effet pour la cause et conclure que l'hypocholalocholie provoque la lithiase, alors qu'elle n'en est probablement que la conséquence.

Notons aussi avec CHIRAY et PAVEL que l'atonie vésiculaire fonctionnelle ne prédispose pas à la lithiase.

Enfin, étant donnée la rareté du calcul de cholestérol pur, rareté démontrée par ASCHOFF lui-même dans sa statistique (6 % des cas), la conception de cet auteur et de ses partisans ne pourrait s'appliquer qu'à un nombre extrêmement restreint de lithiases.

§ II. — Lithiases de causes humorales et hépatiques

1° THÉORIES HUMORALES

Nous ne citerons que pour mémoire celle de BOUCHARD (exposée dans « Maladies par ralentissement de la nutrition », 1882), qui n'apporte aucune précision sur la pathogénie de cette affection, et qui est surtout étiologique. Cet auteur rangeait, en effet, la lithiase biliaire parmi les maladies de la nutrition; il en faisait une maladie constitutionnelle: le cholestérol insuffisamment détruit par suite du ralentissement des fonctions de nutrition, arrive en excès dans la bile. Ou bien toujours par suite des troubles de la nutrition, ou d'un vice alimentaire, il y a hypogénèse de

savons et de sels biliaires, d'où hyposolubilité du cholestérol. Enfin, la stase, toute cause entraînant l'acidification de la bile, favorisent également la précipitation. Mais BOUCHARD ne va pas plus loin, il n'entre pas dans le détail du mécanisme de ce phénomène.

L'apparition des idées de NAUNYN et de ses partisans rejeta au deuxième plan le rôle des modifications humorales que CHAUFFARD et ses élèves remirent en vedette.

Cet auteur, étudiant la cholestérolémie et ses variations, remarqua qu'elle était souvent augmentée chez les lithiasiques. D'autre part les états qui prédisposent à la lithiase s'accompagnent avec une grande fréquence d'hypercholestérolémie. Ainsi s'explique, d'après CHAUFFARD, l'influence du sexe, la femme présentant normalement une cholestérolémie plus élevée que l'homme, celle de la suralimentation, de la sédentarité, celle encore de la grossesse, de la puerpéralité. Enfin, il est de notion banale que les infections aiguës, la typhoïde entre autres, sont suivies d'une phase d'hypercholestérolémie d'assez longue durée qui traduirait une réaction de défense de l'organisme. Frappé par cette coexistence, CHAUFFARD fit de l'hypercholestérolémie la cause déterminante de la lithiase : elle amène l'hypercholestérolémie; favorisée par la stase, l'infection, la précipitation du lipoïde se produit entraînant avec elle celle des autres constituants de la bile.

Lorsque la cholestérolémie est normale chez un lithiasique, c'est que le processus lithogène n'est pas en activité. Il y a des « périodes lithogènes » et des « périodes lithiasiques. »

CHAUFFARD invoque à l'appui de sa thèse, l'observation de lithiases survenues à la suite d'une alimentation parti-

culièrement riche en lipoides. En sa faveur plaide encore, dit-il, le fait souvent cité de la rareté relative de cette affection chez certains peuples, les Japonais par exemple, dont l'alimentation est pauvre en cholestérol, et qui présentent effectivement une cholestérolémie inférieure à la moyenne des autres races.

Le rôle de ce facteur humoral semble bien avoir été exagéré par CHAUFFARD : l'hypercholestérolémie est un phénomène assez banal qui ne se présente pas chez les lithiasiques avec la fréquence qu'il semble admettre. Les affections où elle se rencontre à un degré extrêmement élevé, les néphrites et surtout la néphrose lipoïdique, n'y prédisposent pas. Par ailleurs, l'augmentation du taux du cholestérol dans la bile des vésicules calculeuses n'a pas été vérifiée. Il apparaît au contraire d'après les travaux récents de CHIRAY, que le taux en est diminué, à condition d'opérer sur les biles A et C ou la bile B filtrée, sinon on dose en même temps que le cholestérol en suspension, celui qui est susceptible de se trouver à l'état de dépôt après floculation.

Quand elle existe, l'hypercholestérolémie, plusieurs auteurs l'ont soutenu, peut être la conséquence et non la cause de la lithiase; en effet, la cholécystite calculeuse déterminerait au bout d'un certain temps des lésions d'hépatite, soit par l'intermédiaire des voies biliaires (angiocholite ascendante), soit par voie veineuse, l'infection empruntant les veines portes accessoires qui se rendent directement de la vésicule à la face inférieure du foie. Le fait suivant rapporté par HARTMANN plaide en faveur de cette conception : la cholécystectomie chez un lithiasique ramène à un taux normal la cholestérolémie lorsque celle-ci était augmentée.

Le parallélisme entre l'hypercholestérolémie et l'hypercholestérolacholie a d'ailleurs été nié par plusieurs auteurs: NAUNYN n'a pas observé l'augmentation du cholestérol biliaire après ingestion massive de cette substance par un lapin. GOODMAN arrive aux mêmes conclusions après injection intraveineuse d'une suspension lipoïdique.

A la suite des infections aiguës l'hypercholestérolémie s'observe toujours ; ce n'est pas un caractère propre aux fièvres éberthiennes et para-éberthiennes. M. DE LAVERGNE et KISSEL ont montré qu'il ne s'agissait pas d'un phénomène de défense de l'organisme vis-à-vis de l'agent infectieux ; elle résulte d'une hépatite généralement bénigne sans lésions anatomiques appréciables, sinon des phénomènes de congestion active plus ou moins marqués. Cette hépatite engendre des troubles fonctionnels passagers, intéressant les diverses fonctions du foie, en particulier l'élimination du cholestérol; d'où augmentation de cette substance dans le sang.

Si donc la fièvre typhoïde est génératrice de lithiase biliaire, ce n'est pas à l'hypercholestérolémie qu'il faut s'en prendre, mais plutôt au bacille d'EBERTH, dont l'élimination par la bile est constante et qui par son pouvoir acidifiant amène au niveau de la bile des modifications physico-chimiques susceptibles de précipiter le cholestérol. Nous reviendrons longuement sur cette question.

La rôle lithogène de la grossesse et de la puerpéralité peut s'expliquer de façon analogue. Au cours de la gestation et après l'accouchement les troubles hépatiques d'intensité variable, d'origine infectieuse ou toxique, sont d'une extrême fréquence ; l'hypercholestérolémie en est la conséquence, il en est bien d'autres. Elle ne résulte pas comme

on le croyait jadis d'une surproduction de cholestérol due à l'activité du corps jaune. Mais au cours de la grossesse l'infection des voies biliaires est fréquente : elle est favorisée par la constipation et la compression par l'utérus gravide qui gêne l'écoulement de la bile ; elle gagne directement le cholédoque et la vésicule à la faveur d'une angiocholite ascendante, ou emprunte le cycle vasculaire entéro-hépatique. Elle est comparable à celle qui envahit assez fréquemment les voies excrétrices de l'urine : pyélo-néphrite gravidique à coli-bacilles le plus souvent.

2° THÉORIES HÉPATIQUES

Par la suite, CHAUFFARD, lui-même, avec LAROCHE et GRIGAUT, a enlevé à l'hypercholestérolémie le rôle de premier plan qu'il lui avait primitivement assigné.

Ces auteurs ont, en effet, édifié une théorie hépatique fort séduisante. Le foie éliminant le cholestérol sanguin en transformerait une partie en acide cholalique qui, nous l'avons vu précédemment, se combine à divers acides aminés et donne naissance aux acides biliaires ; ces composés jouent un certain rôle dans la solubilisation du cholestérol. L'insuffisance hépatique amènerait en même temps qu'en amont du foie un accroissement du cholestérol sanguin, témoin du mauvais fonctionnement de l'organe, une diminution des acides biliaires en aval ; il y aurait simultanément hypocholalocholie et hypercholestérolocholie, d'où diminution de la solubilité du cholestérol biliaire.

CHIRAY, LECLERC, MILOCHEVITCH et BENDA, eux aussi supposent un dysfonctionnement de la cellule hépatique à la base de la lithiase.

Ces hypothèses malgré leur intérêt donnent lieu à diverses critiques.

Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser de l'hypercholestérolémie et de l'insuffisance hépatique dont elle résulte ; il nous semble que l'une et l'autre sont le plus souvent, quand elles existent, et elles n'existent pas toujours, le résultat de l'infection des voies biliaires qui accompagne toujours à un moment donné la lithiase.

D'autre part, CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT ont attribué aux cholates une trop grande importance comme solubilisants du cholestérol. Ces sels ne peuvent en dissoudre qu'une assez faible partie. GÉRARD a recherché expérimentalement à combien se montait ce pouvoir ; d'après lui, 10 g. de glyco-taurocholates de sodium permettent de dissoudre dans 100 cc. d'eau, donc à une concentration 10 fois supérieure à celle de la bile, 0 gr. 185 de cholestérol seulement. L'addition de savon amygdalin porte cette quantité à 0 gr. 325. Par conséquent, la quantité de sels biliaires contenue dans la bile ne peut solubiliser qu'une petite proportion du cholestérol qui s'y trouve.

NAUNYN a même vu que, dans une bile où les sels biliaires étaient décomposés, ce corps ne précipitait pas, les savons et les graisses, d'après lui, suffisant à le maintenir soluble.

Nous avons vu plus haut l'importance des substances protéïdiques de la bile : la moitié environ du cholestérol biliaire leur est combinée ; son sort est donc lié à celui de ces albumines, si elles viennent à précipiter elles l'entraîneront avec elles.

En résumé, le rôle joué par les sels de la bile, en particulier les glycocholates et taurocholates, dans le maintien en

suspension du cholestérol se réduit à peu de choses. Il semble difficile d'admettre qu'un abaissement du rapport sels biliaires

— suffise à expliquer la formation des calculs, cholestérol

d'autant plus que la bile normale possède vis-à-vis du cholestérol une marge de solubilité appréciable.

Tous les éléments de la bile sont en proportion plus faible chez les lithiasiques; ce n'est pas, encore une fois, un phénomène propre aux sels, mais le résultat d'une précipitation globale de tous les colloïdes en suspension, ces colloïdes entraînant avec eux les sels solubles, les électrolytes.

B. — THÉORIES DE BOYSSEN ET ROWSING

BOYSSEN étudiant les calculs au moyen de coupes minces faites avec une lame fortement chauffée, remarqua en leur centre la présence fréquente d'un petit noyau pigmentaire formé de cristaux de bilihumine. Ce pigment n'existe pas dans la vésicule, il faut donc admettre que le noyau s'est formé au niveau du foie : il constitue les petites concrétions noirâtres que l'on trouve assez souvent dans les voies biliaires intra-hépatiques. Pour BOYSSEN, ces amas cristallins arrivent dans la vésicule, s'y agglomèrent grâce à leurs aspérités qui les accrochent aux replis muqueux. Leur présence détermine une irritation des parois de l'organe et l'apparition d'un catarrhe lithogène aseptique, provoquant la précipitation en couches concentriques des pigments et des sels calciques autour du noyau primitif.

Par la suite, le cholestérol infiltre le calcul, y cristallise sous l'aspect radiaire et peut même provoquer l'expulsion

du centre pigmentaire dont on retrouve des débris le long des travées de cholestérol. Mais pour BOYSSEN cet envahissement ne peut se produire sans infection.

ROWSING confirme les constatations du précédent. Il attribue à une perturbation fonctionnelle passagère, due à une toxémie transitoire, la toxémie gravidique par exemple, la formation des calculins de bilihumine.

Les vues de ces auteurs sont peut être exactes, mais on peut leur reprocher de n'avoir apporté aucune lumière sur la nature du mécanisme lithogène. L'étude du noyau n'est pas dépourvue d'intérêt, il s'en faut, mais son importance est secondaire. Sa composition quelle qu'elle soit n'explique pas la pathogénie de la lithiase puisque leur accroissement se fait d'une façon toute différente de celle qui a présidé à leur élaboration.

CONCLUSIONS

Arrivés au terme de cette étude rapide des différentes théories qui ont essayé d'expliquer la production de la lithiase, nous sommes obligés de constater que, si beaucoup d'entre elles apportent sur tel ou tel point des précisions intéressantes, aucune n'est complètement satisfaisante et ne peut prétendre à élucider la cause de la précipitation des différents constituants de la bile, qui est à la base du mécanisme pathogénique de cette affection.

La bile étant essentiellement une suspension colloïdale complexe, c'est dans l'étude physico-chimique des colloïdes que nous nous efforcerons de rechercher la cause qui détruit l'équilibre de cette suspension.

TROISIEME PARTIE

LITHIASE BILIAIRE ET Ph.

INTRODUCTION

Passant en revue les diverses théories pathogéniques de la lithiase biliaire, nous avons essayé d'établir qu'aucune d'entre elles ne pouvait prétendre à expliquer complètement le mécanisme de cette affection et les phénomènes de précipitation qui en sont la base. Il est possible que l'abaissement du taux des sels biliaires y joue un rôle. Ce rôle, nous le croyons, s'il est réel, très secondaire, étant donné le peu d'importance que jouent ces corps dans la solubilisation du cholestérol. Il nous est apparu également au cours de cette étude que la stase, les modifications de la bile, de cause générale ou hépatique, pouvaient favoriser l'apparition de calculs ; mais ces diverses influences nous paraissent toutes agir comme causes adjuvantes ; elles sont incapables à elles seules de donner naissance aux concrétions biliaires : lorsque l'on soumet une solution saline saturée à l'évaporation, on constate la formation de cristaux ; la grosseur des cristaux, leur perfection est fonction de nombreux facteurs : lenteur d'évaporation, immobilité du liquide, conditions de température et de pression. Mais ce ne sont pas ces

circonstances qui engendrent les cristaux, elles leur impriment seulement certains caractères.

Au contraire, les variations du pH biliaire nous semblent mériter une place de premier plan dans la genèse des calculs.

Bien avant qu'apparaisse la notion de pH, ou acidité ionique (par opposition à l'acidité de titration), de nombreux auteurs ont signalé l'importance de l'acidification de la bile dans la lithiase :

— Le rôle de l'alimentation carnée, régime « acidifiant » par excellence est cité par tous les classiques.

— La vie sédentaire, les séjours prolongés au lit, agissent dans le même sens, vraisemblablement par la mauvaise ventilation pulmonaire qu'ils entraînent, d'où élimination insuffisante de CO_2 et tendance à l'acidose.

— Il en est de même de la grossesse, qui agit tant par insuffisance respiratoire de cause mécanique, que par les troubles humoraux d'origine hépatique et foetale.

Toutes ces causes, d'après les classiques, provoquent une acidification des humeurs en particulier de la bile.

— BOUCHARD voyait dans tout état acidifiant la bile un facteur lithogène.

— KRAMER enseménçant des tubes de bile avec du colibacille et du bacille d'EBERTH, remarque simultanément que ces germes acidifient le milieu et provoquent l'apparition au bout d'un certain temps d'un précipité abondant formé surtout de cholestérine.

— HIRSCH affirme que seuls précipitent les éléments de la bile les microbes qui la rendent acide.

Un fait remarquable est en effet que les microbes le plus souvent accusés d'entraîner la lithiase sont ceux qui acidi-

fient leurs milieux de culture: telles sont le bacille d'EBERTH, les paratyphiques, le colibacille, certains anaérobies intestinaux.

La connaissance du pH a jeté un jour nouveau sur ces modifications des caractères physico-chimiques de la bile et a permis de les mesurer, ce que ne pouvait faire la simple acidimétrie.

Notre maître, M. DE LAVERGNE, et KISSEL se sont attachés au cours des années précédentes à rechercher de quelle manière et jusqu'à quel point les variations du pH pouvaient être rendues responsables de la précipitation des constituants de la bile et en particulier du cholestérol, substance dont le rôle lithogène a toujours paru avoir une grande importance.

JOHNSTON, PORGES et NEUBAUER, sont parvenus à le faire passer à l'état de sol colloïdal artificiel, et l'en ont fait précipiter par adjonction d'acide. Mais on ne peut conclure de cette expérience de laboratoire à ce qui se passe dans l'organisme. En effet, le sol ainsi obtenu reste lactescent, c'est-à-dire que les particules en suspension sont visibles au microscope, leur volume étant relativement considérable; de plus, sa stabilité est très inférieure à celle des suspensions organiques. Ceci tient au fait que dans ces liquides, la bile par exemple, le cholestérol en combinaison avec les acides gras, les acides biliaires et les albumines réalise une suspension beaucoup plus parfaite, que celles, grossières, obtenues *in vitro*: Ce sont des « solutions » colloïdales, optiquement vides.

Le point de départ des travaux de M. DE LAVERGNE et KISSEL fut l'étude des variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques.

étude qui les a amenés à rechercher les causes et le mécanisme de précipitation du cholestérol sanguin. Cette étude est fort intéressante, en voici les grandes lignes :

Ilsensemencent avec du *Perfringens* des tubes contenant du bouillon glucosé et du sérum humain. Très rapidement, au bout de 24 heures, ils constatent par rapport à un tube témoin une forte diminution du cholestérol dans le liquideensemencé et filtré. Cette disparition n'est pas due à une destruction : en effet, le cholestérol disparu se retrouve sur le filtre, alors qu'il n'en existe pas sur le filtre du tube témoin.

Cette précipitation est sous la dépendance de l'abaissement du pH qui se produit en quelques heures: pour mettre en évidence cette relation, ilsensemencent de *Perfringens* un milieu composé de bouillon Martin et de sang citraté, l'acidification ne peut s'y développer faute de matériaux, le cholestérol ne précipite pas, bien que le bacille y pousse parfaitement.

Le streptocoque leur donne les mêmes résultats.

Pensant qu'il pouvait se produire dans la bile infectée des phénomènes analogues, les auteurs ont étendu leurs recherches à ce liquide, elles semblent concluantes : nous allons les exposer dans les chapitres suivantes, ainsi que nos recherches personnelles.

CHAPITRE PREMIER

LES MICROBES QUI ACIDIFIENT LA BILE Y PRECIPITENT LE CHOLESTEROL

M. DE LAVERGNE et KISSEL ensemencent avec du colibacille des tubes remplis d'un milieu composé de la façon suivante : parties égales de bouillon et de bile de bœuf, filtrée pour éliminer les risques d'erreur provenant de dépôts spontanés de cholestérol, et stérilisée à 115 degrés ; ils y ajoutent du glucose dans la proportion de 2% afin de favoriser l'acidification du milieu. Ils préparent en nombre égal des tubes témoins qui servent de points de comparaison au cours des dosages successifs pratiqués de 48 heures en 48 heures du deuxième au dixième jour.

Dans les tubes ensemencés le pH, mesuré par la méthode électrométrique, s'abaisse rapidement à 4,5, tandis que, dans les témoins, il reste constamment aux alentours de 7,5. Les dosages montrent une diminution du cholestérol dans les premiers. Cette diminution est peu importante, elle est cependant incontestable puisqu'on retrouve sur le filtre une certaine quantité de cholestérol que l'on peut reprendre par lavage à l'alcool, alors qu'il est impossible d'en déceler sur les filtres des témoins. Ce cholestérol n'est pas fourni par les corps microbiens retenus sur le filtre: il est, en effet,

impossible d'extraire la moindre quantité de cholestérol du résidu de filtration d'une culture ordinaire de coli-bacille.

Donc, *première constatation*: en milieu bouillon + bile stérilisée l'abaissement du pH détermine une précipitation du cholestérol, mais cette précipitation est faible.

M. DE LAVERGNE et KISSEL recherchent ensuite quelle est l'influence de l'enrichissement du milieu en albumine sur l'intensité du phénomène. Pensant d'autre part que la stérilisation de la bile à 115° pouvait modifier l'état de ses constituants, les albuminoïdes en particulier, ils recommencent une partie de leurs expériences en usant de bile non stérilisée. Ils ensemencent donc simultanément du coli-bacille :

- 1° En bouillon + bile de bœuf stérilisée, glucosé à 2 %;
- 2° En bouillon + bile de bœuf non stérilisée, glucosé à 2 %;

3° En bouillon + bile de bœuf stérilisée + 2 cc. de liquide d'ascite ;

4° En bouillon + bile de bœuf stérilisée + 2 cc. de sérum humain.

Ils constatent que les pH des différents tubes ensemencés s'abaissent uniformément et très vite aux environs de 4,5. Mais ils obtiennent une gamme croissante de précipitation: en bile non stérilisée, elle est un peu plus forte qu'en bile stérilisée. Elle l'est beaucoup plus en milieu ascite et plus encore en milieu sérum, où après deux jours d'étuve, les auteurs trouvent trois fois moins de cholestérol que dans le témoin. Et toujours le cholestérol disparu se retrouve sur le filtre.

Si l'on augmente progressivement dans le troisième milieu, le liquide d'ascite, ce qui revient à l'enrichir petit à petit en albumine, on voit croître parallèlement l'intensité de

la précipitation qui arrive à un moment donné à égaler celle constatée en milieu sérum.

Donc, *deuxième fait*, le cholestérol biliaire floccule d'autant plus à pH acide que le milieu est plus riche en matières albuminoïdes.

LICHTWITZ avait déjà observé l'influence qu'avait sur cette flocculation, la présence des substances protéïques. Il était allé beaucoup plus loin: dans sa théorie infectieuse de la lithiase biliaire, il admettait, nous l'avons vu, que la seule présence des albuminoïdes secrétées par la vésicule enflammée suffisait à la produire. Il n'en est rien: les infections, certaines infections plutôt, provoquent en même temps l'abaissement du pH et l'exsudation inflammatoire d'albumines sanguines. C'est l'infection qui détermine la flocculation, la présence des albumines la favorise et l'intensifie.

Enfin, DE LAVERGNE et KISSEL se sont assurés qu'*in vitro* la bile humaine prélevée par tubage duodénal chez un sujet sain, se comportait exactement comme la bile de bœuf: on observe dans les mêmes conditions les mêmes phénomènes de flocculation.

Nous avons eu l'occasion de vérifier ces données en utilisant le bacille *Perfringens*, germe anaérobie que l'on trouve dans l'intestin et parfois dans les voies biliaires lithiasiques; ce germe acidifie fortement le milieu où il se développe, s'il y trouve les substances nécessaires à cette transformation. C'est avec lui que KISSEL, étudiant la précipitation du cholestérol sanguin, obtint les résultats les plus nets (KISSEL, *thèse Nancy*, 1934).

TECHNIQUE

Nous préparons deux séries de tubes contenant le milieu suivant:

Bouillon profond porté à l'ébullition pour en chasser l'air dissous + bile de bœuf stérilisée à 120°, parties égales; le milieu de culture est recouvert d'une couche d'huile de paraffine destinée à l'isoler de l'air ambiant, et à réaliser la culture en anaérobiose.

Une série de tubes estensemencée de *Perfringens*, l'autre servira de témoin. Le tout est placé à l'étuve à 37°.

Tous les deux jours, du deuxième au dixième jour, le pH est mesuré et le cholestérol dosé dans un tube de culture et dans un tube témoin. Nous sommes arrivés aux résultats suivants:

Le pH s'abaisse dès le premier dosage aux environs de 5, tandis que celui du témoin reste à 7,5. Au cours des dosages suivants, il reste sensiblement stationnaire, marquant plutôt une légère tendance à remonter. Le taux du cholestérol diminue plus lentement, mais dans une assez faible proportion: au quatrième jour, et toujours par comparaison avec un tube témoin, un cinquième environ de ce corps a précipité, et se retrouve dans le résidu de filtration.

Le pH est mesuré par la méthode électrométrique. Quant au cholestérol, nous le dosons suivant celle de GRIGAUT avec extraction préliminaire à l'alcool sodé; nous nous servons pour lire au colorimètre le résultat final, d'une source lumineuse d'intensité toujours identique et placée à l'infini. Ces précautions sont nécessaires si l'on veut obtenir des résultats comparables entre eux d'une expérience à l'autre.

Donc en milieu bile stérilisée + bouillon, le *Perfringens* provoque la floculation d'une certaine quantité de cholestérol. Cette floculation est peu intense, aussi dans un deuxième groupe d'expériences avons-nous recherché l'influence de l'enrichissement du milieu de culture en albumine. Pour cela, nous lui avons ajouté deux cc. de sérum humain.

Les résultats obtenus par nous dans ce cas avec le *Perfringens* ont été les mêmes que ceux de DE LAVERGNE et KISSEL avec le coli-bacille: la précipitation est nettement renforcée.

Alors que le pH s'abaissait à 5 et s'y maintenait, nous voyons dès le deuxième jour le taux du cholestérol passer de 0,35/1.000 (tube témoin) à 0,24/1.000 ; le quatrième jour, nous n'en trouvons plus que 0,21 ; le sixième, 0,18. La moitié environ avait précipité.

INTERPRÉTATION DES FAITS PRÉCÉDENTS

De quelle façon l'abaissement du pH biliaire joue-t-il ? La bile étant une suspension colloïdale, sa stabilité est régie par les lois de la stabilité des colloïdes en général. Le cholestérol sous ses diverses combinaisons, les albumines, les pigments, les acides gras, leurs savons et les sels biliaires, réalisent une suspension électro-négative. On admet, en effet, que l'état colloïdal est caractérisé par l'existence d'un liquide sustentateur de particules ou micelles, représentant un agglomérat de molécules, voire même une seule grosse molécule. Ces micelles sont animées de mouvements browniens, qui les font s'entrechoquer entre elles à une cadence extrêmement rapide. Si, dans une telle suspension, on fait

passer un courant électrique, on voit les particules se porter vers le pôle + ou le pôle —; c'est le phénomène de la cataphorèse. On en conclut que les colloïdes sont formés de particules chargées négativement ou positivement, d'où la qualification d'électropositifs et électronégatifs.

Le maintien de l'état colloïdal est sous la dépendance directe de cette charge électrique; grâce à elle, ces micelles malgré les mouvements dont elles sont animées, se repoussent sans cesse réciproquement et ne marquent aucune tendance à l'agglomération, prélude de la floculation. Le colloïde est d'autant plus stable que la charge de ses éléments est plus importante.

Si leur charge vient à disparaître, les micelles deviennent indifférentes au courant électrique; elles cessent d'autre part, de se repousser, il suffit alors d'une cause minime, physique (élévation de température), mécanique (agitation) ou chimique (présence de certains corps, de certains électrolytes) pour qu'elles s'agglomèrent du fait de l'attraction capillaire, en particules de plus en plus grosses et de moins en moins animées, à cause de leur inertie croissante; elles finissent par former des flocons visibles et précipitent.

Lorsqu'un colloïde n'est plus porteur de sa charge électrique on dit qu'il est au point isoélectrique; c'est à ce moment qu'il présente son maximum d'instabilité.

La bile est un colloïde électronégatif. Sa stabilité est donc assurée par les charges négatives de ses éléments. Elle est encore accrue par la présence de colloïdes protecteurs: mucine, pseudo-mucine, albumines diverses. Lorsque la bile devient acide, ce qui correspond à un apport d'ions H^+ , ces ions H^+ sont attirés par les particules négatives; au contact, les charges de signes contraires s'annulent réciproquement. Si l'acidification, c'est-à-dire la concentration

en ions $H +$ est suffisante, les colloïdes biliaires arrivent au point isoélectrique; le maximum d'instabilité est atteint, la précipitation se produira soit spontanément, soit sous l'influence de causes minimales diverses: action d'un électrolyte, action de l'ion négatif associé à l'ion $H +$, action réciproque de colloïdes à points isoélectriques voisins, mais non identiques. La bile est, en effet, un milieu particulièrement complexe, les phénomènes de précipitation ne s'y font pas suivant des lois simples. Prenons l'exemple du sérum sanguin, autre milieu organique très complexe:

Le point isoélectrique de la globuline correspond à un pH de 5,44, celui de la sérine à un pH de 4,70; supposons réalisé dans ce sérum un pH de 5, compris entre les deux précédents; les deux protides tendront à précipiter pour une double raison: d'abord parce que le pH de la suspension étant voisin de leurs points isoélectriques, la charge des micelles sera presque nulle, presque nul donc leur pouvoir de répulsion réciproque. Mais aussi, le pH du milieu étant intermédiaire à celui des deux substances, leurs particules seront munies de charges contraires qui s'annuleront l'une l'autre.

Les points isoélectriques des différents colloïdes de la bile n'ont pas à notre connaissance été mesurés de façon précise. Très vraisemblablement, comme ceux des principaux colloïdes de l'organisme, ils correspondent à des pH gravitant autour de 5. A l'exemple de ce qui se passe dans le sang, pour certaines valeurs de ce pH, les colloïdes biliaires doivent se précipiter mutuellement.

Si les recherches que nous avons citées, les nôtres également, portent principalement sur le cholestérol, cela est dû à ce que ce corps est chimiquement bien défini, isolable et dosable facilement depuis la mise au point par GRIGAUT

de sa méthode de dosage. De plus, il représente le principal constituant des calculs. Mais il n'est pas douteux que les autres éléments de la bile précipitent aussi lorsque le pH s'abaisse à certaines valeurs. Rien de surprenant à cela puisqu'ils sont également à l'état de colloïdes électronégatifs. DE LAVERGNE et KISSEL ont observé au cours de leurs recherches que la bilirubine flocculait abondamment et se retrouvait comme le cholestérol dans le résidu de filtration. Nous avons maintes fois fait la même constatation.

Pour les auteurs que nous venons de citer, la précipitation du cholestérol est elle-même secondaire à celle des albumines: en effet, nous l'avons vu, le cholestérol ne se trouve pas dans les liquides organiques à l'état isolé, mais sous forme de sels, d'acides gras et d'acides biliaries, en combinaison avec les protéides. La précipitation de ces albuminoïdes réalise le phénomène initial, et alors de deux choses l'une: ou bien la combinaison protéo-lipidique est instable, elle est réduite au moment de la précipitation; et le cholestérol privé de son principal support précipite secondairement. Ou elle est stable et l'albumine entraîne avec elle ce cholestérol.

Quoi qu'il en soit, le résultat final est le même.

Un fait donne beaucoup de vraisemblance à ce rôle primordial joué par les albumines: c'est la relation existant entre la richesse du milieu en protéides et l'intensité de la flocculation du cholestérol; en bile normale, cette flocculation est faible; pour un même pH elle est d'autant plus marquée qu'on l'enrichit en albumines. Or, dans les voies biliaries infectées par le bacille d'Eberth, le coli-bacille, le perfringens, les deux phénomènes se produisent simultanément: abaissement du pH d'une part, exsudation d'albumines de l'autre.

CHAPITRE II

LITHIASSE BILIAIRE ET ALCALINISATION

DURANTON a constaté que, comme le coli-bacille, le pyocyanique, microbe qui alcalinise fortement son milieu de culture, précipitait le cholestérol de la bile. Il en conclut avec BACMEISTER que l'acidification dans le cas du colibacille est sans importance dans la genèse du phénomène.

Après avoir étudié l'influence des infections à germes acidifiants en bile normale, puis en bile albumineuse, DE LAVERGNE et KISSEL ont recherché quelle était celle des infections agissant en sens contraire sur le pH. Ils ont employé le pyocyanique; voici quelles sont leurs conclusions:

« Le pyocyanique détermine une faible précipitation que l'on peut saisir en comparant les quantités de cholestérol qui se trouvent sur les filtres des tubes d'expériences, culture et témoin.

Si l'on enrichit en albumines le milieu précédent (parties égales de bouillon MARTIN et de bile de bœuf), en l'additionnant d'ascite ou de sérum sanguin, en proportions variables, on voit que la floculation du cholestérol s'accroît et que, pour une même alcalinisation, pour des valeurs du pH semblables, elle devient d'autant plus forte que le milieu est plus albumineux. »

Nous avons repris ces recherches en utilisant successivement le *Proteus*, le *Pyocyanique*, le *Faecalis alcaligenes* :

La souche de *Proteus* employée ne nous a pas donné une élévation de pH suffisante, aussi avons-nous abandonné ce microbe après quelques essais peu concluants.

Avec le *pyocyanique*, nous avons observé le plus souvent une précipitation; celle-ci, qui nous a même paru inconstante, fut toujours faible malgré un pH atteignant 8,7-8,8, et malgré l'adjonction au milieu de 2 cc. de sérum sanguin.

Mais c'est le *Faecalis alcaligenes* qui nous a donné les résultats les plus nets. Nous avonsensemencé ce germe dans des tubes de culture contenant toujours le même milieu: 5 cc. de bile de bœuf filtrée et stérilisée + 5 cc. de bouillon ordinaire + 2 cc. de sérum humain. Avec une série de tubes témoins nonensemencés, les cultures sont portées à l'étuve à 37°; l'alcalinisation s'est montrée intense, le pH des tubes de culture s'élevait à 8,8, 9, 9,1. Mais en ce qui concerne la précipitation du cholestérol, le résultat obtenu fut franchement négatif; nous n'avons jamais observé de différences appréciables avec les témoins.

Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher cette opposition entre le *Pyocyanique* dont l'action précipitante semble certaine quoique faible, et celle du *Faecalis*, des caractères culturels également opposés de ces deux germesensemencés en lait: la coagulation du lait est un phénomène banal, mais son mécanisme n'est pas entièrement connu. On sait cependant que son acidification par les agents chimiques ou biologiques la provoque; le coli-bacille, par exemple, coagule le lait; son action s'explique d'une façon tout à fait analogue à celle qu'il possède vis-à-vis des albumines du sérum sanguin: l'abaissement du pH arrive à

coïncider avec le point isoélectrique des colloïdes qui le composent, la suspension devient instable et finit par précipiter. Mais le Pyocyanique qui agit en sens inverse sur le pH coagule lui aussi le lait; il est difficile de mettre sur le compte de l'alcalinisation ce phénomène, car l'addition au lait de sels alcalins l'empêche ou tout au moins le retarde en neutralisant l'acidité au fur et à mesure de sa production. Le *Faecalis alcaligenes*, d'autre part, malgré son action énergique dans le sens de l'élévation du pH, ne coagule pas le lait plus qu'il ne précipite le cholestérol biliaire.

Par quel mécanisme le pyocyanique précipite-t-il ce cholestérol ?

Nous venons de voir que ce n'était pas par l'intermédiaire de l'alcalinisation, comme le *Perfringens* ou le coli-bacille par l'acidification : les ions OH^- , dont il élève la concentration ne peuvent précipiter les constituants de la bile, cholestérol et autres, puisque leur charge est de même signe que celle de ces colloïdes.

DE LAVERGNE et KISSEL émettent à ce sujet deux hypothèses :

Dans la première, ils font intervenir le cation associé à l'ion OH^- ; en effet, les substances basiques dont le pyocyanique provoque l'apparition, sont composées d'un anion OH^- , le seul actif au point de vue du caractère basique, et d'un cation; il est possible que cet ion chargé positivement joue un rôle précipitant vis-à-vis des colloïdes électronégatifs comme ceux de la bile.

La deuxième hypothèse semble plus vraisemblable: les auteurs y admettent que le pyocyanique secrète une diastase susceptible de s'attaquer au complexe où se trouve engagé une partie importante du cholestérol biliaire. Privé

de son support principal, le lipoïde précipiterait. Dans la coagulation du lait, c'est sans doute par une action diastatique qu'agit le Pyocyanique. Il faut se garder de pousser trop loin la comparaison entre les deux phénomènes assez différents que sont la coagulation du lait, et la précipitation du cholestérol biliaire et des autres éléments lithogènes d'autre part. Mais le Pyocyanique paraît doué d'une « activité sécrétoire » élevée, et il se peut que son action précipitante dans le cas de la bile, soit le résultat de cette activité.

Notons en terminant ce chapitre, que WINDSOR a trouvé plusieurs fois, en examinant des biles vésiculaires lithiasiques, le pyocyanique ; il est vrai que ce germe était toujours associé au coli-bacille, alors que ce dernier se trouvait à l'état pur dans la moitié des cas.

CHAPITRE III

APPLICATION A LA PATHOGENIE DE LA LITHIASSE BILIAIRE

Après avoir passé en revue les différentes théories pathogéniques de la lithiasse biliaire et montré leurs insuffisances, nous avons au cours des chapitres précédents exposé l'étude *in vitro* de la précipitation du cholestérol biliaire sous l'influence de certaines infections et le mécanisme par lequel celles-ci agissent. Nous avons expliqué les raisons qui ont limité nos investigations à ce lipide : importance lithogène sur laquelle tout le monde est d'accord, et facilité de dosage par la méthode de GRIGAUT. Mais nous le répétons, ce qui est vrai pour le cholestérol l'est aussi, et pour les mêmes raisons, en ce qui concerne les pigments et les autres substances en suspension dans la bile.

Etant donnée l'impossibilité d'expliquer complètement la lithiasse biliaire par les différentes théories résumées dans la première partie de cet ouvrage, théories humorales, hépatiques ou celles faisant intervenir la stase, le catarrhe lithogène, nous sommes amenés à penser avec DE LAVERGNE et KISSEL, que revient à l'acidification de la bile le rôle le plus important dans la précipitation du cholestérol, des pigments et autres substances lithogènes. Sans doute,

l'abaissement du pH n'est pas le seul facteur capable de l'engendrer, les expériences réalisées avec le pyocyanique, par plusieurs auteurs, le prouvent. Nous croyons néanmoins que la lithiasie est due le plus souvent à cet abaissement consécutif à l'infection de la bile par certains microbes : coli-bacilles, bacilles d'EBERTH, anaérobies. Ces infections réalisent simultanément :

1° Un abaissement marqué du pH biliaire ; ce n'est pas seulement une constatation de laboratoire : de nombreux auteurs, nous l'avons vu plus haut, ont trouvé dans les biles lithiasiques infectées un pH très diminué jusque 5, 4,5 et même 4.

2° Un enrichissement de la bile en albumines, circonstance qui, nous venons de le démontrer, favorise grandement la précipitation des colloïdes biliaires, par quoi commence toute lithiasie. En effet, l'étude physiopathologique de la vésicule lithiasique nous a montré que si la cholécystite est légère, il se produit une diminution très marquée du pouvoir d'absorption d'eau, de concentration, présenté par une vésicule normale. Si l'infection est plus agressive et les lésions pariétales plus accentuées, il se produit une inversion dans le sens des échanges liquidiens : au niveau de la muqueuse vésiculaire, au lieu de soustraction d'eau, il y a exsudation de plasma ; c'est elle qui produit l'enrichissement en albumines de la bile et y augmente l'intensité du pouvoir floculant.

Or, que nous apprend l'étude de la bactériologie et du pH des biles lithiasiques *in vivo* :

1° Depuis longtemps, nous l'avons vu, la bile lithiasique est considérée comme très fréquemment infectée, surtout depuis l'emploi des cultures en anaérobiose. Avant l'emploi

de cette dernière technique, les résultats étaient positifs dans 50 à 70/100 des cas (FRIEDEMANN, FRANKEL et KRAUSS, WINDSOR). Le germe dont la fréquence est de beaucoup la plus grande, est le coli-bacille ; viennent ensuite le streptocoque et le bacille d'EBERTH, puis de temps à autre le pneumocoque, le staphylocoque, le pyocyanique. Avec la technique anaérobie, GILBERT, DOMINICI et FOURNIER voient le pourcentage des biles stériles tomber à 18/100, même pas un cinquième des cas ; les germes anaérobies signalés sont le *Perfringens*, le *Ramosus*, l'*Entérocoque*, le *Streptocoque anaérobie*, le *Radiiformis*, le *Funduliformis*.

Dans une autre série, les ensemencements positifs en aérobie dans 55/100 des cas, le sont toujours en anaérobie.

Un fait est donc certain, c'est l'extrême fréquence, sinon la constance, de l'infection des biles calculéuses ; et cette infection est réalisée le plus souvent, par des germes qui *in vitro* acidifient leur milieu de culture. Voit-on le même phénomène se produire *in vivo* ? Nous allons le voir.

2° Le pH : Au cours des dernières années, en France et à l'étranger, de nombreux auteurs ont étudié le pH de la bile, et ses variations pathologiques, particulièrement celles en rapport avec l'infection.

LABBÉ, DE MOOR et NEPVEUX utilisent pour cela la méthode de MELTZER-LYON ; on peut objecter aussitôt que la bile obtenue par ce procédé est impure, que la solution de sulfate de magnésie, les sucs duodénaux et pancréatiques peuvent modifier le pH, et que les chiffres trouvés n'ont pas une valeur absolue rigoureuse. Ils permettent cependant par comparaison d'intéressantes conclusions.

LABBÉ et ses collaborateurs établissent en premier lieu que le pH de la bile vésiculaire normale oscille aux environs de la neutralisation (6,8 en moyenne d'après eux). Il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit de biles infectées. Ces auteurs ont recueilli à diverses reprises des biles vésiculaires infectées par le streptocoque, le coli-bacille, et contenant des leucocytes altérés, témoins de l'inflammation cholécystique : *chaque fois* le pH en était considérablement abaissé, compris entre 4 et 4,5, alors que celui des biles A et C restait sensiblement normal. LABBÉ fait remarquer que le streptocoque, les bacilles du groupe coli acidifient leur milieu de culture ; pour lui l'abaissement du pH dans la bile B est la conséquence directe de l'infection par ces germes et non la conséquence d'un déficit des phosphates et bicarbonates alcalins. On ne conçoit pas très bien, en effet, comment la diminution de ces sels dans la bile pourrait y déterminer une réaction intensément acide.

LABBÉ, dans un des cas cités plus haut, a pu vérifier sur la bile prélevée directement dans la vésicule, le sujet ayant subi la cholécystectomie, l'abaissement du pH, qui s'est montré sensiblement égal à celui de la bile B obtenue peu de temps auparavant par l'épreuve de MELTZER-LYON ; la marge d'erreur imputable à cette méthode peut donc être tenue pour faible.

A l'étranger les mêmes recherches ont été faites avec les mêmes résultats. CZUBALSKI, LAY MARTIN, NORGAAARDT, HESS TAYSEN, GAMBLE et Mac IVOR déclarent que le pH de la bile B normale, obtenue par tubage duodénal après épreuve de M.-L. est toujours voisin de 7. STERN, BECKMANN, INOUE, USUKI et KUROGUCHI confirment entièrement

les résultats des auteurs français : dans la bile infectée, le pH est le plus souvent abaissé à 6, 5 et même 4.

REINHOLD et FERGUSON ont, eux aussi, constaté cet abaissement; mais il ne relève pas, pour eux, de l'infection; la vésicule possède, nous le savons, le pouvoir d'abaisser légèrement le pH de la bile qu'elle reçoit; s'il y a stase vésiculaire, disent-ils, l'action se prolongeant d'une façon anormale, le pH s'abaisse très en dessous de son chiffre habituel. Cette explication n'est pas admissible; comment la vésicule, qui ne secrète aucun produit acide, pourrait-elle faire passer le pH de la bile de 7 à 5 ou 4, par simple soustraction de sels faiblement alcalins?

D'autres causes que l'infection ne sont pas susceptibles d'amener la bile à un degré d'acidité ionique suffisant pour entraîner des phénomènes de précipitation. Il faut, pour l'amener à un pH suffisamment bas (aux environs de 5), une cause active, extrinsèque, indépendante de l'organisme, comme l'infection. On ne conçoit pas non plus qu'un trouble humoral portant sur le sang, ou un déficit hépatique modifiant la sécrétion biliaire, engendre dans la bile une perturbation aussi considérable, que le passage du pH de 7,6 à 5 ou un chiffre plus faible encore. Les troubles humoraux et hépatiques peuvent tout au plus jouer le rôle de circonstances prédisposantes. En résumé :

La lithiase biliaire a pour point de départ la précipitation des constituants de la bile, précipitation qui ne peut se faire qu'à l'état amorphe, étant donnée leur nature colloïdale; il ne peut que se produire une cristallisation secondaire.

L'acidification, l'augmentation de la concentration en

ions H^+ , nous paraît être le facteur essentiel de cette floculation.

Seules, certaines infections, pensons-nous, sont capables de produire le phénomène avec une intensité suffisante. Mais l'infection doit être légère, latente (cholécystite chronique) ; intense, elle entraîne, c'est un fait expérimental, une floculation massive, globale, et ne donne naissance qu'à de la boue biliaire.

D'autres mécanismes peuvent être envisagés, en particulier, pour la précipitation du cholestérol : actions d'ordre diastasique comme celle que nous attribuons au pyocyanique, mais leur intervention doit être beaucoup plus rare ; l'étude bactériologique des biles calculeuses en est une preuve.

Le rôle que nous attribuons à l'infection est très différent de celui que lui faisait jouer NAUNYN et ses partisans dans la théorie du catarrhe lithogène. NAUNYN avait entrevu l'importance de l'infection, mais sur son mode d'action il n'avait émis qu'une hypothèse vague et très insuffisante. Retenons-y cependant un point qui nous intéresse particulièrement : NAUNYN avait vu que la paroi vésiculaire enflammée laissait transsuder du plasma, chose que les études physiopathologiques modernes, effectuées en Amérique surtout, ont confirmée. Considérant, d'autre part, que le calcul dit de cholestérol pur continuait à s'accroître en vésicule exclue, il admettait que cette substance était secrétée par l'épithélium vésiculaire ; le premier point de la proposition est exact, mais le deuxième ne l'est pas : la vésicule normale ne secrète pas de cholestérol ; par contre, la transsudation de plasma à travers la muqueuse altérée par l'infection, réalise un apport de cholestérol sanguin en combinaison

avec les albumines plasmatiques. C'est à cet apport, et non à l'activité de la cellule épithéliale vésiculaire, que le calcul de cholestérol doit de pouvoir s'accroître en vésicule exclue, et malgré que le flux biliaire n'y parvienne plus.

Contre le rôle de l'infection, tel que nous le concevons, divers arguments peuvent être avancés:

On objectera que le pH d'une bile calculeuse est souvent normal ou subnormal. Cela s'explique facilement: le calcul biliaire n'est pour ainsi dire qu'un résultat, une séquelle, d'une forme spéciale de cholécystite. La cause qui l'engendre, l'acidification, la plus importante de beaucoup pour nous, évolue comme l'infection dont elle procède, par périodes, par poussées; rien d'étonnant, dès lors, que cette modification passagère ne soit pas toujours constatée sur la bile d'intervention chirurgicale ou d'autopsie. C'est pourquoi aussi un résultat positif a plus de valeur que plusieurs résultats négatifs.

Nous avons recherché les variations du pH sur des biles prélevées au cours d'autopsies; cette étude n'est pas sans difficultés ni causes d'erreur: tout d'abord, il se produit assez rapidement après la mort une alcalinisation de la bile, comme du reste des autres liquides de l'organisme, due aux phénomènes de putréfaction et à la production d'ammoniaque et de corps aminés; les recherches doivent y être faites le plus tôt possible après la mort. Ensuite, la bile ainsi prélevée possède souvent un degré de viscosité considérable, qui risque de fausser la mesure du pH par la méthode électrométrique; sur certains liquides visqueux, mais à pouvoir « tampon » élevé, cette mesure peut tout de même se faire après dilution, ce qui diminue la viscosité; or, nous l'avons vu, la bile possède un pouvoir tam-

pon assez faible, la méthode des dilutions ne lui est pas applicable, elle donne des erreurs comparables à celles dues à la viscosité. Outre ces difficultés d'ordre technique, nous n'avons pu encore réunir un nombre suffisant d'examen de biles lithiasiques, pour en tirer des conclusions précises. Il est, en tout cas, certain que le pH ne présente pas toujours, il s'en faut, de grosses variations dans le sens de l'acidification. Mais, nous le répétons, cela ne prouve rien, car ces variations n'existent que lorsque la lithiase évolue. C'est seulement au cours des phases lithogènes que la mesure du pH donne des résultats concluants.

On objectait déjà à NAUNYN que lesensemencements de biles calculeuses restaient parfois stériles, que la plupart des lithiasiques n'avaient pas dans leurs antécédents, soit fièvre typhoïde, soit ictère catarrhal... Nous avons eu plus haut l'occasion de discuter ces faits; rappelons simplement ceci: comme les variations du pH, les infections qui les provoquent, évoluent par périodes, elles peuvent donc échapper aux investigations bactériologiques. Quant au deuxième argument, il n'a pas plus de valeur: un individu peut porter dans sa vésicule coli-bacilles, bacilles d'Eberth et faire une cholécystite légère sans avoir jamais présenté de typhoïde, d'ictère, de coli-bacillémie.

Le rôle de l'infection dans la pathogénie de la lithiase nous paraît bien établi:

In vitro, certains microbes précipitent les constituants de la bile en abaissant son pH.

In vivo, on trouve la plupart du temps ces mêmes microbes dans la bile calculeuse; de nombreux auteurs y constatent, d'autre part, un abaissement considérable du pH. Il est difficile de ne voir là qu'une coïncidence.

LA THÉORIE DE SCHADE SUR L'ÉDIFICATION DES CALCULS

Nous venons d'étudier la précipitation des éléments lithogènes, qui est le phénomène initial et essentiel de la lithiase. Il faudrait, pour être complet, expliquer pourquoi les substances précipitées s'agglomèrent, se concrètent, donnant ainsi naissance au calcul biliaire.

C'est un auteur allemand, SCHADE, qui s'est surtout attaché à la question. Il insiste d'abord sur le point que la précipitation élémentaire se fait en gouttelettes amorphes (tropfige Entmischung), qui se ramassent en gouttes plus grosses, obéissant en cela aux lois de la tension superficielle.

Puis il distingue deux types de formation des calculs, souvent intriqués d'ailleurs :

Le premier est le type stratifié, il est caractéristique, d'après SCHADE, des précipitations de colloïdes; la fibrine, par exemple, prend lors de sa précipitation un aspect stratifié.

Le deuxième est le type radiaire, certaines substances, le cholestérol entre autres, sont susceptibles de cristalliser lentement, en cristaux allongés dans le sens des rayons du calcul, après avoir précipité sous l'aspect amorphe. C'est pourquoi, toujours d'après SCHADE, le calcul de cholestérol présente en son centre la structure radiaire, alors que les couches périphériques ne sont pas organisées: la cristallisation s'effectuant lentement, c'est le centre du calcul qui cristallisera d'abord, elle se poursuit excentriquement, gagnant petit à petit les couches de formation plus récente.

Ce sont, au dire de l'auteur, les substances organiques qui jouent le rôle de squelette du calcul, de ciment entre ses différents éléments.

De ces notions, nous retiendrons les points suivants:

— Le fait de la précipitation à l'état amorphe;

— La cristallisation secondaire lente du centre vers la périphérie;

— La nécessité d'un « ciment organique » (protéides, morine, mucine).

On peut y ajouter que:

— L'aspect stratifié de certains calculs peut s'expliquer par les modifications successives du milieu où il s'accroît, comme celles réalisées par les alternatives d'exclusion et de non-exclusion de la vésicule.

— La taille des calculs est en rapport inverse de leur rapidité de formation, une précipitation massive ne donne naissance qu'à de la boue biliaire. Le gros calcul de cholestérol se produit au contraire lentement, son accroissement est favorisé de plus par la stase vésiculaire. De même, les cristaux, obtenus par l'évaporation d'une solution saline, sont d'autant plus gros que l'évaporation est lente, et que le liquide est immobile; mais il n'y a là qu'une comparaison: l'aspect polyédrique présenté souvent par les calculs, ne relève en aucune façon de la cristallographie; il est dû simplement aux pressions réciproques de ces calculs; en effet, solitaire, le calcul est toujours de forme arrondie.

LITHIASE NON VÉSICULAIRE

Dans les pages qui précèdent, nous nous sommes occupés de la lithiase vésiculaire; c'est de beaucoup la plus fré-

quente. Toutefois, la récurrence de cette affection, après cholécystectomie, dans le canal hépato-cholédoque a été signalée souvent; d'autre part, on rencontre de temps à autre des concrétions calculeuses de petite taille dans les voies biliaires intra-hépatiques; enfin, la lithiase primitive du cholédoque existe.

Les concrétions prenant naissance en dehors de la vésicule ne méritent ni description spéciale, ni explication pathogénique à part. Elles sont seulement beaucoup moins fréquentes parce que la stase y est elle-même plus rare. Or, la stase favorise l'infection et l'accroissement du calcul; les canaux hépatiques et le cholédoque sont continuellement balayés par le flux biliaire, ce n'est pas une circonstance favorable à l'apparition et au développement des concrétions lithiasiques.

CHAPITRE IV

ETUDE DES FACTEURS ADJUVANTS DE LA LITHIASSE BILIAIRE

Revoyons maintenant à la lumière des considérations précédentes, quel peut être le rôle joué par les divers facteurs que tour à tour on a rendu responsables de la lithiasse.

La stase vésiculaire: Elle est incapable à elle seule de provoquer l'apparition des calculs, mais elle la favorise, et elle modifie leurs aspects. Il nous faut, à ce sujet, distinguer deux sortes de stases: 1° la stase primitive, avec perméabilité conservée du cystique, le type en est la stase vésiculaire fonctionnelle; elle est sans grande importance; 2° la stase secondaire à une obstruction du cystique par coudures, brides, tumeurs et calcul enclavé.

Cette distinction étant établie, la stase vésiculaire agit par trois mécanismes différents:

1° Au même titre que la rétention d'urine favorise la cystite et la pyélonéphrite ascendante, elle favorise la pullulation des microbes et l'abaissement du pH que certains d'entre eux amènent, car la bile vésiculaire ne se renouvelle pas ou insuffisamment;

2° Elle empêche l'expulsion des calculs lorsque leur taille la rendrait encore possible et, par là, en permet l'accroissement ultérieur. NAUNYN et MIGNOT ont insisté sur ce point;

3° Surtout, elle donne au calcul des aspects propres:

Supposons réalisée l'exclusion du cholécyste d'une part, son infection par un germe acidifiant de l'autre, il va se produire un calcul dit de cholestérol pur, constitué en fait par un réticulum albumineux, du cholestérol et une faible proportion de sels de calcium: en effet, l'occlusion du cystique interdit au flux biliaire de pénétrer dans la vésicule; s'il s'y forme un calcul, il ne pourra s'accroître aux dépens ni des pigments, ni des sels biliaires. Par contre, du fait de l'inflammation des parois, il se produit une exsudation de plasma. L'abaissement du pH va en précipiter les albumines et le cholestérol, comme l'a montré KISSEL. Le calcul de cholestérol pur, attribué par ASCHOFF et BACMEISTER à la seule stase, est un véritable calcul plasmatique.

Si la perméabilité du cystique se rétablit, la bile pénètre à nouveau dans la vésicule, apportant les autres éléments lithogènes: il se produira des calculs mixtes et les calculs de cholestérol vont se recouvrir d'une couche colorée par les pigments. Peut-être les calculs stratifiés n'ont-ils pas une autre origine, et sont-ils attribuables à des phénomènes de précipitation se produisant alternativement en vésicule exclue et en vésicule non exclue.

Pour nous, en somme, le calcul de cholestérine pure est un calcul d'origine infectieuse, lui aussi, mais se produisant en vésicule de stase, ou plus exactement vésicule exclue: du fait même de cette exclusion, on est bien obligé d'admettre que le cholestérol dont est constitué ce calcul

souvent volumineux, est d'apport sanguin. Nous avons dit plus haut, que le calcul reflétait la composition de la bile dans laquelle il se forme; celui de cholestérol pur ne fait pas exception à la règle.

A l'autre extrémité de l'échelle, se trouve le calcul pigmentaire pur, très rare d'ailleurs, que l'on a signalé chez les sujets atteints d'ictère hémolytique, et constitué par une très forte proportion de bilirubinate de chaux.

La formation de ce calcul dans la vésicule s'explique, croyons-nous, d'une façon assez simple : la bile de ces sujets est saturée de pigments lorsqu'elle séjourne dans la vésicule biliaire, il se peut que par la simple influence de la concentration physiologique, ces pigments se trouvent en quantité supérieure à celle que peut garder en suspension la bile; ils déposent et forment secondairement les petits calculs durs, noirs, constitués par un amas de cristaux pigmentaires.

Si la concentration de la bile dans la vésicule ne suffit pas, lorsque cette bile est normale, à y faire apparaître des concrétions lithiasiques, il n'en est pas de même lorsqu'elle est surchargée de matériaux à un degré pathologique, comme dans l'ictère hémolytique. Ainsi, sans le secours de l'infection, par le concours de l'hyperpigmentochole et du pouvoir de concentration normal de la vésicule, peut on probablement expliquer les calculs pigmentaires purs des états hémolytiques.

DIATHÈSE. — TROUBLES HUMORAUX

Nous avons vu l'importance que certains auteurs leur accordaient dans la genèse de la lithiase: c'est la théorie humorale de BOUCHARD, c'est l'hypercholestérimie de CHAUFFARD, la diathèse arthritique, la diathèse cholestérique d'ASCHOFF.

Toutes ces théories reviennent à admettre que la bile est anormale dans sa constitution, soit quantitativement, soit qualitativement, et ceci par répercussion de troubles humoraux généraux: les constituants de la bile précipitent parce que, en excès dans le sang, ils le sont également dans la bile; comme le pouvoir stabilisant de celle-ci est limité, elle devient incapable de les maintenir en suspension, d'où précipitation. Ou bien la bile est anormale qualitativement, son pouvoir solubilisant est abaissé par suite de modifications pathologiques des humeurs en général, de troubles de la nutrition, ou à cause d'un dysfonctionnement du foie; sous l'influence de causes minimes, la simple stagnation physiologique dans la vésicule par exemple, le cholestérol, les pigments se déposeraient et donneraient naissance ultérieurement à des calculs.

Nous avons en temps voulu critiqué les théories qui essayaient d'établir sur ces hypothèses la pathogénie de la lithiase biliaire. Mais si les variations pathologiques qualitatives ou quantitatives, portant sur les éléments de la bile, sont incapables d'y provoquer la lithiase, il est fort possible que certaines d'entre elles en favorisent l'apparition et jouent un rôle adjuvant.

Ayant établi le mécanisme pathogénique de cette affection, le plus souvent mis en jeu, croyons-nous, nous

sommes donc demandé quelle influence pouvait avoir sur lui les anomalies biliaires d'origine générale ou hépatique:

— L'Hypercholestérolémie:

Nous nous sommes déjà étendus longuement sur ce sujet; l'hypercholestérolémie, quand elle existe, semble une conséquence de la lithiase, ou plutôt de l'infection qui lui a donné naissance: elle résulte des lésions hépatiques plus ou moins marquées, qui finissent toujours par compliquer l'angiocholécystite calculeuse. Son rôle pathogénique est nul, son rôle étiologique peu probable.

— Modifications de l'équilibre acido-basique du sang.

La précipitation des colloïdes biliaires nous paraît être le plus souvent sous la dépendance d'une acidification. Seule l'infection, avons-nous dit, peut abaisser suffisamment le pH pour provoquer cette précipitation; la bile ne peut être secrétée avec un pH de 5 ou moins encore par la cellule hépatique, il y a là une impossibilité absolue, une incompatibilité avec la vie même de cette cellule. Mais la bile, si elle n'arrive jamais acide dans les voies biliaires, ne peut-elle y arriver plus ou moins acidifiable? Autrement dit, la bile ne présente-t-elle pas chez certains sujets une tendance plus grande à l'acidification, une résistance diminuée vis-à-vis de l'agent acidifiant:

Le pH du sang conserve une remarquable fixité, les modifications en sont minimales. Cette stabilité est due au pouvoir « tampon » élevé qu'il possède; il existe, en effet, dans le sang, une réserve alcaline considérable qui joue le rôle de volant vis-à-vis des causes tendant à en modifier l'équilibre acido-basique. Les substances qui contribuent à maintenir cet équilibre sont représentées principalement par les

sels sodiques de deux acides faibles: l'acide carbonique et l'acide phosphorique. L'état pathologique nommé acidose est caractérisé non par une réaction acide du sang, phénomène qui serait incompatible avec la vie, mais par une diminution de la réserve alcaline, une diminution de l'alcalinité de titration (alors que l'alcalinité ionique reste fixe, ou ne varie que dans une proportion très faible).

Or, la bile possède aussi un pouvoir tampon; bien moins élevé que celui du sang, il est vrai, ce pouvoir existe néanmoins; il doit, dans une certaine mesure, la protéger contre les agents qui tendent à en abaisser le pH. L'affaiblissement de ce pouvoir rend le pH biliaire plus sensible qu'il ne l'est normalement à l'action de ces agents.

La bile, produit d'excrétion, reflète jusqu'à un certain point la composition du sang. Il n'est pas douteux que les états d'acidose aient leurs répercussions sur l'équilibre acido-basique de la bile, répercussions qui se traduisent par une diminution de son pouvoir tampon, de sa réserve alcaline et qui facilitent le travail des germes (coli-bacille, bacille d'Eberth, anaérobies...) dans le sens de l'abaissement du pH.

Par là, on peut expliquer l'influence favorisante de l'alimentation, de la sédentarité, de la grossesse:

L'alimentation trop abondante, particulièrement riche en viandes, est acidifiante. La vie sédentaire qui s'accompagne d'une insuffisance de ventilation pulmonaire, agit dans le même sens. Elles entraînent, l'une par excès d'apport, l'autre par insuffisance de combustion, un encombrement de l'organisme par des produits de déchets dont l'action « acidifiante » est bien connue.

Il en résulte une tendance à l'acidose, qui se traduit dans la bile, non pas par une réaction acide, mais par une tendance plus marquée à l'acidification sous l'influence de certains microbes.

La grossesse, elle aussi, outre les troubles mécaniques de compression entraînant la stase et diminuant l'amplitude de la respiration diaphragmatique, la constipation qui favorise l'infection des voies biliaires, s'accompagne très souvent à des degrés divers d'une tendance à l'acidose qui explique en partie le rôle étiologique qu'elle possède vis-à-vis de la lithiase biliaire.

Cette hypothèse fait entrevoir la nature de cette diathèse un peu mystérieuse que l'on retrouve à l'origine des lithiases biliaire et urinaire, de la goutte, du rhumatisme chronique, maladies qui se traduisent toutes par la précipitation en des points divers de l'organisme, de substances qui sont normalement en suspension colloïdale dans les humeurs, et qui, d'autre part, s'accompagnent lors de leurs périodes évolutives, souvent d'un abaissement du pH et toujours d'une diminution marquée de la réserve alcaline; cette diminution, si elle ne permet pas d'expliquer la précipitation des colloïdes organiques, puisqu'elle ne s'accompagne pas d'une baisse importante du pH, justifie toutefois l'accroissement de leur précipitabilité.

Or, bien avant que soit connue la notion de pH et celle de réserve alcaline, l'expérience avait amené les médecins à prescrire aux lithiasiques un régime, une hygiène de vie essentiellement alcalinisants.

La cure de Vichy, cure alcalinisante par excellence, employée depuis des siècles contre la lithiase biliaire, ne doit-elle pas ses effets bienfaisants à l'augmentation de la ré-

serve alcaline du sang et par là à celle de la bile, rendant celle-ci non pas moins acide, mais moins acidifiable? Il est bien probable que si.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE ET LITHIASÉ BILIAIRE

Nous avons vu à ce sujet:

1° Que les lésions hépatiques plus ou moins discrètes constatées fréquemment chez les lithiasiques, avec l'hypercholestérolémie qui en découle, doivent être considérées comme secondaires à la lithiasé;

2° Que l'hypocholalocholie, mise sur le compte de l'insuffisance hépatique, n'est, le plus souvent, qu'apparente dans la bile calculeuse et résulte de la précipitation dont aucun des constituants de cette bile n'est exempt;

3° Que lorsqu'elle existe, cette hypocholalocholie ne peut être admise comme la cause immédiate de la précipitation du cholestérol.

Cependant, il est possible qu'elle favorise la lithiasé en diminuant la marge de solubilité possédée par la bile vis-à-vis du cholestérol.

D'autre part, les troubles de la fonction hépatique peuvent peut-être entraîner dans la bile les modifications de l'équilibre acido-basique dont nous parlions plus haut et jouer, par ce détour, un rôle favorisant de la lithiasé.

Comme on le voit, l'influence de l'insuffisance hépatique est mal définie, son mode d'action n'est pas clairement établi. Elle est en tout cas assez secondaire.

L'étiologie de la lithiasé secondaire peut en somme se résumer de la façon suivante:

Jouent un rôle prédisposant à cette affection,

— Toutes causes qui entraînent une stagnation anormale de la bile dans la vésicule.

— Toutes causes, générales ou hépatiques, qui provoquent une diminution de la « réserve alcaline » de la bile et la rend ainsi plus acidifiable.

— Toutes causes entraînant une hyposolubilité des constituants de la bile, soit par excès de l'un d'eux comme dans l'ictère hémolytique, soit par défaut d'une substance jouant pour les autres le rôle de solubilisant; tels sont les sels biliaires, les savons vis-à-vis du cholestérol.

Mais aucun de ces facteurs, agissant simultanément ou séparément, n'est capable de provoquer l'apparition de la lithiase.



CONCLUSIONS

1° Nous avons essayé de mettre en évidence, au cours de cette étude, l'insuffisance des diverses théories pathogéniques de la lithiase biliaire, proposées jusqu'ici. Cette insuffisance est due surtout au fait que leurs auteurs n'ont pas tenu toujours un compte assez rigoureux des conditions physico-chimiques qui maintiennent en solution colloïdale les divers constituants de la bile.

2° Nous avons démontré qu'*in vitro* certains microbes précipitent les constituants de la bile, en particulier le cholestérol, et ceci d'autant plus que le milieu est plus riche en protéïdes. La précipitation de ces substances, colloïdes électronégatifs, est la conséquence de l'acidité développée par ces microbes dans leur milieu de culture.

3° *In vivo*, l'infection de la bile lithiasique est presque constante, on y trouve le plus souvent des germes acidifiants. Dans ces biles infectées, les conditions d'abaissement du pH semblent, d'après des travaux récents, fréquemment réalisées. Enfin, l'infection, par les lésions de cholécystite, plus ou moins marquées, qu'elle entraîne, provoque un enrichissement de la bile en albumines.

Les conditions de précipitation reconnues *in vitro*, se trouvent donc réalisées *in vivo*.

Étant donné ce fait, étant donnée l'insuffisance des théories humorales, hépatiques, de celles faisant intervenir

le catarrhe lithogène, la stase, nous concluons que la lithiase biliaire est, dans la grande majorité des cas, le résultat d'une angiocholécystite à microbes acidifiants.

D'autres microbes, comme le pyocyanique, bien moins souvent rencontrés dans la bile, au cours de la lithiase, peuvent en provoquer l'apparition. Les phénomènes de précipitation lithogène engendrés par le pyocyanique semblent relever d'une action diastasique et non de l'élévation du pH que détermine le microbe.

4° Les causes prédisposantes de la lithiase biliaire nous paraissent être:

- Toutes celles qui favorisent la stase;
 - Toutes celles qui provoquent une diminution de la réserve alcaline de la bile;
 - Toutes celles qui entraînent l'hyposolubilité des constituants de la bile, par excès de l'un d'eux ou par défaut de substances solubilisantes.
-

BIBLIOGRAPHIE

ASCHOFF.

- Über die Entstehung der Gallensteine. *Klin. Woch.*, 1922, N° 27.
- Kausale und formale Genese der Gallensteine. *Wiener Méd.*, 1926, N° 1.
- Die Gallensteine. Beihefte zur mediz. Klinik, 1931.

ASCHOFF et BACMEISTER.

- Die Cholelithiasis. *Iéna*, 1909.

BACMEISTER.

- Zur Genese der Gallensteine. *Munch. med. Woch.*, 1908, N° 17.
- Bakteriologische Untersuchungen bei Cholelithiasis. *Munch. med. Woch.* 1907, N° 38.

BECKMANN.

- Une nouvelle méthode de destruction des bactéries dans les voies biliaires au cours des angiocholites et des cholécystites. *Munch. med. Woch.* 1928, N° 48.

BOYSEN.

- Über die Struktur und Pathogenese der Gallensteine. *Berlin*, 1909.

CHABROL.

- Les Ictères. (Masson) 1932.

CHABROL et M. CACHIN.

- Recherches cliniques sur la sécrétion biliaire. A propos d'une statistique récente de 300 trépanages duodénaux. *P. M.* 1935, N° 22.

CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD.

- Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 1445.

CHAUMONTARD.

- Valeur clinique de l'infection comme cause de la lithiase biliaire. *Revue de Méd.* 1897, p. 81.

- Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hypercholesté-
rinémie. P. M. 1913, N° 93.
- Leçons sur la lithiase biliaire. (Masson) 1922.
- CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT.
 - Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques. Sem.
Méd. 1911, N° 3.
 - Les lipoides en pathologie. 14^e Congrès Fr. de Médecine.
Bruxelles, 1920.
- CHIRAY et HESSE.
 - Le rôle de la vésicule dans la sécrétion de la cholestérine
biliaire. P. M. 1932, p. 1445.
- CHIRAY, LE CLERC, BENDA et MILOCHEVITCH.
 - La cholestérinochole dans la lithiase biliaire. Soc. Méd. des
Hôp. de Paris, 1925, p. 1252.
- CHIRAY, MARCOTTE et CUNY.
 - Le syndrome humoral de la lithiase biliaire. P. M. 1932,
p. 1837.
- CHIRAY et PAVEL.
 - La vésicule biliaire. (Masson) 1927.
- CUSHING.
 - Uber experimentelle Cholelithiasis. Munch. med. Woch,
1900, N° 1.
- DURANTON.
 - La cholestérine et ses conditions de précipitation. Thèse,
Paris, 1908.
- ELMAN et TAUSIG.
 - Cholestérol content of « withe bile » from various sources,
including contents of hydrops of gallblader. Proc. Soc.
exp. biol. and med. t. 28, juin 1931.
 - Addition of cholestérol to hépatic bile to gallbladder in-
fluence. Ibidem.
 - Increase in cholestérol of gallbladder bile following liga-
ture of cystic duct. Ibidem.
- EXNER et HEYROWSKY.
 - Zur Pathogenese der Cholelithiasis. Arch. f. klin. Chir. t.
86, p. 609.
- FLANDIN.
 - Pathogénie de la lithiase biliaire. Thèse Paris 1914.
 - Idem. Arch. des maladies de L'app. digestif. 1913, p. 255.

FOWWEATHER et COLLINSON.

- Certain chemical changes associated with gallstones, with special reference to relation between gallstones and hypercholestérolémie. *British journ. of surg.*, t. 14, 1927.

GAMBLE et MAC IVER.

- Acid-base composition of pancréatic juice and bile. *Journ. exp. med.* 1928, p. 849.

GÉRARD.

- Solubilité de la cholestérine animale dans quelques éléments de la bile. Contribution à l'étude de la formation des calculs biliaires. *C. R. Soc. de Biol.* 1905, t. 58, p. 1, et *Echo médical du Nord*, 1905, p. 165.

GILBERT.

- Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire. *Arch. gén. de méd.* Sept. 1898.

GILBERT et DOMINICI.

- La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne. *C. R. Soc. de biol.* 1894, p. 485.

GILBERT et FOURNIER.

- Pathogénie de la lithiase. *P. M.*, 14 mai 1898, p. 256.
- Etude bactériologique et expérimentale de la lithiase biliaire. *P. M.* 21 mai 1898, p. 275.

GOSSET, LOEWI et MAGROU.

- Un mode de formation des calculs de cholestérine. *C. R. Soc. de Biol.* 31 juillet 1920, p. 1.207.

GRIGAUT.

- Le cycle de la cholestérinémie. Thèse Paris 1913.
- Le trouble du métabolisme associé du cholestérol et des sels biliaires. *Cong. de la lithiase biliaire, Vichy 1932*, t. II, p. 126 et 266.

HANOT.

- Fièvre typhoïde et lithiase biliaire. *Bull. méd.* 22 janv. 1896.

HARTMANN.

- Cholestérinémie et lithiase biliaire. *Journ. des Prat.* 19 janvier 1924.

INOUE, USUKI et KUROGUCHI.

- Experimentelle Untersuchungen uber die Gallensteinbildung.

JOHNSON, RADVIN, RIEGEL et ALLISON.

- Studies on gallbladder fonction. *Journal of clin. investigation*, janvier 1933, p. 67.

- The anion-cation content of hepatic and gallbladder bile. Am. Journ. of. physiol. t. 100, p. 317, 1932.
Id., t. 101, p. 87, 1932.

KISSEL.

- Les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques. Thèse Nancy 1934.

KLINKERT.

- Formation expérimentale des calculs biliaires. Berl. Klin. Woch. 1911, p. 335.

KRAMER.

- The pathogenesis of gallstones. Journ. exp. med. New-York 1907, t. IV, p. 319.

LABBÉ, DEMOORE et NEPVEUX.

- La cholestérine des liquides duodénaux obtenus suivant la technique de MELTZER-LYON. C. R. Soc. biol. 29 mars 1924, p. 847.
- Acidité ionique des liquides duodénaux obtenus suivant la technique de MELTZER-LYON. Ref. ibidem.

DE LANGEN.

- Geneeskundig Tijdschrift vor Nederlands India. 1916, n° 1.
- Cong. int. de la lithiase biliaire. Vichy 1932, t. II, p. 137.

LAROCHE et GRIGAUT.

- Recherches expérimentales et cliniques sur les relations entre le cholestérol de l'organisme et les sels biliaires de la bile. Cong. int. de la lithiase biliaire. Vichy 1932, t. II, p. 286.

DE LAVERGNE et KISSEL.

- Essai d'interprétation des variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës. P. M. Mars 1934, p. 393.
- Etude critique des théories pathogéniques de la lithiase biliaire. Annales de Médecine, janvier 1935.
- Etude des conditions physico-chimiques de la formation des calculs biliaires. Ann. Méd., janvier 1935.

DE LAVERGNE, KISSEL et STANKOFF.

- Précipitation du cholestérol et pH. Etude in vitro. C. R. Soc. Biol. 1934, p. 166.

LECENE.

- Les lésions microscopiques de la vésicule biliaire lithiasique. P. M. 6 déc. 1912.

LICHWITZ.

- Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Niederschlägen in der Galle. Deuts. Arch. f. klin. Med. 1908, t. 92, p. 100.
- Zusammensetzung der Galle. Handbuch der norm. und path. Physiologie. 1929, t. IV, p. 610.

LICHWITZ et BOCK.

- Der Kalkgehalt der Galle und seine Bedeutung für die Bildung der Gallensteine. Deuts. med. Woch. 1915, p. 1215.

LIPPMANN.

- Le microbisme biliaire normal et pathologique. Thèse Paris 1904.

MIGNOT.

- L'origine microbienne des calculs biliaires. Arch. de méd. 1898, t. I, p. 129 et 263.

MIYAKE.

- Zur experimentelle Erzeugung der Gallensteine mit besonderer Berücksichtigung der bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. Mit. a. d. Grenzgeb. d. Med. und. Chir. 1900, t. VI, p. 499.
- Statistische, klinische und chemische Studien zur Aetiologie der Gallensteine. Arch. für klin. Chir., t. 101, p. 54.

MOORE et PARKED.

- Proc. of the royal Soc. 1901, t. 68, p. 64.

NAUNYN.

- Klinik der cholelithiasis. Leipzig 1892.
- Die Gallensteine. ihre entstehung und ihr Bau. Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. und Chir. 1921, t. 33.
- Weitere Beiträge zur Entstehung und zum Bau der Gallensteine. Ibidem 1923, t. 36.

NEWMANN.

- Beitrag zum Studium des Gallenniederschlags und Gallensteinbildung. Beiträge zur path. Anat. und zur allgem. Path. Bd. 86, 1931.

NOVAK, RDT et HESS TAYSEN.

- Wasserstoffionkonzentration und Fermentgehalt im duodenalsaft. Acta med. Scand., 30 janv. 1928.

POLICARD.

- Recherches histochimiques sur les substances grasses absorbées au niveau de l'épithélium vésiculaire. C. R. Soc. de biol. 1914, p. 518.

PORGES et NEUBAUER.

- Bioch. Zeits. 1908, t. 7, p. 152.

REINHOLD et FERGUSON.

- Reaction of human bile and its relation to gallstone formation. Jour. exp. méd. 1928, p. 681.

ROVSING.

- Pathogénie des calculs biliaires et indications opératoires. (Masson), 1925.
- Nouvelle contribution à la pathogénie de la cholélithiase. Acta chir. scand., 1923, t. 56, p. 207.

SCHADE.

- Zur Genese der Gallensteine. Zeits für exp. Path. und Ther. 1910, t. 8.
- Über Konkrementbildungen beim vorgang der tropfigen Entmischung von Emulsionskolloiden. Kolloidchemische Beihefte. t. I, p. 375.
- Beiträge zur Konkrementbildung. Munch. med. Woch. 1911, p. 723.

SCHOENHEIMER et HRDINA.

- Proc. of soc. exp. biol. and med. 1931, t. 28.

STERN.

- Über die klinische Bedeutung der Cholestérin in der Galle. Die experimentelle Beeinflussung der Cholestérinkonzentration und des pH der Fistelgalle. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, p. 221.

VAN DER ELST.

- Nouvelles données expérimentales sur la physiopathologie de la vésicule biliaire. P. M. Avril 1935, p. 524.

WATRIN.

- L'hypercholestérinémie de la grossesse. C. R. Soc. de Biol. 1921, t. 85, p. 263.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION.	9
PREMIERE PARTIE : Physiologie et physiopathologie de la bile et des voies biliaires	11
CHAPITRE I ^{er} . — Bile et voies biliaires normales.	11
CHAPITRE II. — Voies biliaires et bile lithiasiques.	23
CHAPITRE III. — Etiologie de la lithiase biliaire.	35
DEUXIEME PARTIE : Etude critique des principales théories pathogéniques de la lithiase biliaire.	39
TROISIEME PARTIE : Lithiase biliaire et pH.	57
INTRODUCTION.	57
CHAPITRE I ^{er} . — Les microbes qui acidifient la bile y précipi- tent le cholestérol	61
CHAPITRE II. — Lithiase biliaire et alcalinisation.	69
CHAPITRE III. — Application à la pathogénie de la lithiase bi- liaire.	73
CHAPITRE IV. — Etude des facteurs adjuvants de la lithiase biliaire.	85
CONCLUSIONS.	95
BIBLIOGRAPHIE.	97

VU:
Nancy, le 10 Juillet 1935.
Le Président de Thèse,
DE LAVERGNE.

VU ET APPROUVÉ:
Nancy, le 10 Juillet 1935.
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Nancy, le 11 Juillet 1935.
Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université.



